Projet de décision d'homologation PRD2012-16

NeemAzal technique contenant de l'azadirachtine

(also available in English)

Le 6 juillet 2012

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2012-16F (publication imprimée)
H113-9/2012-16F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2012

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation au sujet du produit NeemAzal technique contenant de l'azadirachtine 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que l'azadirachtine? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 6
Mesures de réduction des risques 6
Prochaines étapes 7
Autres renseignements 7
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 8
1.1 Description de la matière active 8
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de ses préparations commerciales 9
1.3 Mode d'emploi 11
1.4 Mode d'action 11
2.0 Méthodes d'analyse 11
2.1 Méthodes de dosage de la matière active 11
2.2 Méthodes de dosage de la formulation 11
2.3 Méthodes de dosage des résidus 11
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 12
3.1 Sommaire toxicologique 12
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 14
3.2 Détermination de la dose aiguë de référence 15
3.3 Détermination de la dose journalière admissible 15
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel 16
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 16
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 16
3.4.3 Évaluation de l'exposition résidentielle et des risques connexes 20
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments 20
3.6 Exposition par l'eau potable 20
3.6.1 Concentrations dans l'eau potable 20
4.0 Effets sur l'environnement 21
Devenir et comportement dans l'environnement 21
Caractérisation des risques environnementaux 22
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres 23
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques 26
4.2.3 Déclarations d'incident 26
5.0 Valeur 26
5.1 Description des problèmes causés par l'organisme nuisible 26
5.2 Efficacité contre les organismes nuisibles 27
5.2.1 Allégations d'efficacité acceptables 28
5.3 Phytotoxicité 28

5.4 Incidence économique 28
5.5 Durabilité 28
5.5.1 Recensement des solutions de remplacement 28
5.5.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée 29
5.5.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance 29
5.5.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité 29
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 29
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 29
6.2 Nuits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 30
7.0 Résumé 31
7.1 Santé et sécurité pour l'humain 31
7.2 Risques pour l'environnement 32
7.3 Valeur 32
8.0 Décision d'homologation proposée 32
Liste des abréviations 34
Annexe I Tableaux et figures 36
Tableau 1 Analyse des résidus 36
Tableau 2 Profil de toxicité de l'insecticide systémique TreeAzin, contenant ¨ NeemAzal technique 36
Tableau 3 Profil de toxicité du NeemAzal technique 37
Tableau 4 Critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour la santé liés au NeemAzal technique 39
Tableau 5 Sommaire des taux de dissipation de l'azadirachtine par hydrolyse 39
Tableau 6 Concentrations d'azadirachtine dans les feuilles peu après l'injection dans le tronc 40
Tableau 7 Sommaire des concentrations d'azadirachtine dans les feuilles peu après l'injection dans le tronc 41
Tableau 8 Résidus foliaires moyens d'azadirachtine totaux (azadirachtine A + B) observés pour des frênes verts et des frênes blancs croissant dans différentes conditions en milieu urbain à divers moments après injection dans le tronc de TreeAzin en dose de 0,2 g m.a. cm^{-1} DHP (numéro de l'ARLA 1997345) 41
Tableau 9 Sommaire de la biotransformation de l'azadirachtine A dans le sol en conditions aérobies 42
Tableau 10 Effets sur les organismes non ciblés 42
Tableau 11 Risques pour les abeilles domestiques 45
Tableau 12 Risques pour les oiseaux et les mammifères 46
Tableau 13 Autres matières actives homologuées au Canada pour lutter contre les organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette de l'insecticide systémique TreeAzin 47
Tableau 14 Allégations du mode d'emploi proposées par le titulaire et commentaires à savoir si elles sont acceptables ou non 48
Références 50

Aperçu

Projet de décision d'homologation au sujet du produit NeemAzal technique contenant de l'azadirachtine

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, propose l'homologation complète du NeemAzal technique (NeemAzal Technical) et de l'insecticide systémique TreeAzin (TreeAzin Systemic Insecticide), contenant la matière active de qualité technique azadirachtine, pour leur vente et leur utilisation à des fins de lutte contre l'agrile du frêne et divers insectes nuisibles qui se nourrissent des feuilles des feuillus et des conifères.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que le volet de l'évaluation scientifique contient des renseignements techniques détaillés sur la valeur et sur l'évaluation des risques pour la santé humaine et pour l'environnement liés au NeemAzal technique et à l'insecticide systémique TreeAzin.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaire pour la population et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit en question ou de son utilisation, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent inclure notamment l'ajout des mises en garde particulières sur l'étiquette du produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent à examiner la nature des effets constatés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions sur les effets découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation du NeemAzal technique et de l'insecticide systémique TreeAzin, l'ARLA examinera tous les commentaires communiqués par le public en réponse au présent document de consultation[3]. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] concernant le NeemAzal technique contenant de l'azadirachtine dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision et ses réponses à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements présentés dans l'aperçu, veuillez consulter le volet de l'évaluation scientifique du présent document.

Qu'est-ce que l'azadirachtine?

L'azadirachtine est le principal composé d'un mélange de substances chimiques ayant des propriétés insecticides qui sont extraites des graines du margousier (*Azadirachta indica*), un arbre tropical. Le mode d'action précis est inconnu. Cependant, on sait que l'azadirachtine a un effet sur les hormones des insectes : elle empêche la mue chez les stades immatures, et elle inhibe la reproduction chez les sujets adultes. L'azadirachtine est également un répulsif : les insectes sont moins portés à se nourrir du feuillage des arbres traités, et les adultes, à y pondre leurs œufs. La matière active, préparée sous la forme de l'insecticide systémique TreeAzin, est injectée dans le tronc des arbres hôtes, ce qui permet de lutter contre l'agrile du frêne et divers insectes nuisibles qui se nourrissent des feuilles des feuillus et des conifères.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du NeemAzal technique peuvent-elles nuire à la santé humaine?

L'insecticide systémique TreeAzin, contenant du NeemAzal technique, est peu susceptible de nuire à la santé lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi qui figure sur son étiquette.

Une personne peut être exposée au NeemAzal technique lorsqu'elle manipule ou applique le produit. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA tient compte de deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être

[3] « Énoncé de consultation » comme l'exige le paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

[4] « Énoncé de décision » comme l'exige le paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à une dose bien inférieure à celles qui ne provoquent aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme admissibles à l'homologation.

Les études toxicologiques chez les animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé de divers degrés d'exposition à un produit chimique et déterminent la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sur la santé constatés chez les animaux se produisent à une dose plus de 100 fois supérieure (et souvent encore beaucoup plus élevée) à celle à laquelle les humains sont normalement exposés lors de l'utilisation de pesticides selon le mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective.

Le produit NeemAzal technique s'est montré faiblement toxique en doses aiguës pour les animaux de laboratoire exposés à ce produit par voie orale et par voie cutanée. Il s'est montré légèrement toxique par inhalation. Par conséquent, l'énoncé de mise en garde « ATTENTION – POISON » doit figurer sur l'étiquette du pesticide. NeemAzal technique n'est pas irritant pour la peau, mais il est légèrement irritant pour les yeux, et il a entraîné une réaction allergique cutanée. Par conséquent, les énoncés « ATTENTION : IRRITANT OCULAIRE » et « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette.

La préparation commerciale, l'insecticide systémique TreeAzin, s'est montrée faiblement toxique en doses aiguës pour les animaux de laboratoire exposés à ce produit par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Elle n'est pas irritante pour la peau, mais elle est légèrement irritante pour les yeux. Par conséquent, l'énoncé « ATTENTION : IRRITANT POUR LES YEUX » doit figurer sur l'étiquette. Le produit a causé une réaction allergique cutanée; il faut donc que l'énoncé « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » figure sur son étiquette.

La base de données toxicologiques sur NeemAzal technique ne comprenait pas toute la gamme d'études normalement requises pour l'homologation d'un pesticide. Dans les études dont on disposait, rien n'indiquait que NeemAzal technique endommage le matériel génétique. Parmi les effets observés chez les animaux ayant reçu des doses répétées par voie orale figuraient des effets sur le sang, le foie, la thyroïde et les reins. Lorsqu'on a administré NeemAzal technique à des femelles gravides, on a constaté des effets chez les fœtus en développement (ossification irrégulière et anomalies du cœur) à une dose ayant également entraîné des effets toxiques chez la mère. Cela indique que les jeunes ne seraient pas plus sensibles au NeemAzal technique que les adultes. Toutefois, il n'est pas possible de décrire de manière exhaustive les effets possibles du produit sur la santé humaine vu la qualité médiocre et le caractère limité de la base de données toxicologiques dont on dispose. Certaines publications signalent des effets nocifs produits sur le plan de la reproduction par d'autres composés apparentés au margousier chez les humains et les animaux.

Bien que la base de données toxicologiques ne soit pas complète, on a tenu compte des études toxicologiques disponibles qui étaient jugées acceptables. L'application d'un facteur de protection additionnel dans l'évaluation des risques sert également à réduire encore davantage

l'exposition humaine acceptable au NeemAzal technique. En outre, comme ce produit est injecté directement dans les arbres par des spécialistes de la lutte antiparasitaire accrédités au moyen d'un dispositif de distribution en circuit fermé, spécifiquement conçu à cet effet, on s'attend à ce que l'exposition au produit soit faible.

Résidus dans l'eau et les aliments

Une analyse des résidus d'azadirachtine dans l'eau et les aliments n'était pas requise puisqu'on ne propose aucune utilisation du produit sur les aliments, et qu'aucune contamination de l'eau potable n'est prévue.

Risques en milieu domestique et autres milieux non professionnels

On prévoit que l'exposition possible des tiers et les risques encourus par ceux-ci seront négligeables si le mode d'emploi et les mises en garde de l'étiquette sont observés.

En ce qui concerne l'exposition occasionnelle, on s'attend à ce qu'elle soit largement inférieure à celle que subissent les travailleurs, et on l'estime donc négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé de ces personnes ne sont pas préoccupants.

Risques professionnels liés à la manipulation de l'insecticide systémique TreeAzin

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque l'insecticide systémique TreeAzin est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, laquelle inclut des mesures de protection.

Les préposés au mélange, au chargement et à l'application de l'insecticide systémique TreeAzin qui utilisent le système d'injection dans les arbres EcoJect (EcoJect Tree Injection System) peuvent entrer en contact cutané direct avec le produit ou y être exposés par inhalation. Par conséquent, l'étiquette précise que l'insecticide systémique TreeAzin doit être utilisé exclusivement avec le système d'injection dans les arbres EcoJect, et que quiconque mélange, charge ou applique l'insecticide systémique TreeAzin doit porter un vêtement à manches longues et un pantalon long, ou encore une combinaison par-dessus un vêtement à manches courtes et une culotte courte, ainsi que des gants résistant aux produits chimiques et des lunettes de sécurité ou un écran facial pendant la manipulation, le chargement et l'application du produit, ainsi que pendant le retrait, le nettoyage et la réparation de l'équipement d'injection. L'étiquette précise également qu'il est interdit aux tiers de pénétrer dans les sites traités tant que tout l'insecticide n'a pas été injecté dans les arbres, et tant que les trous percés n'ont pas été scellés. Cela prévient toute exposition à l'insecticide systémique TreeAzine se trouvant dans les trous d'injection forés dans les arbres hôtes après l'application.

Si l'on tient compte des énoncés des étiquettes et de la période d'exposition prévue pour les préposés, le risque estimé pour ces personnes n'est pas préoccupant.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque NeemAzal technique est introduit dans l'environnement?

NeemAzal technique, contenant la matière active azadirachtine, est injecté dans les arbres à des fins de lutte contre les insectes défoliateurs et xylophages. Les risques que pose l'injection d'azadirachtine dans les arbres pour les lombrics, les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les plantes terrestres, les amphibiens, les invertébrés aquatiques, les algues et les plantes vasculaires aquatiques sont minimes. Les risques pour les insectes pollinisateurs qui pourraient être exposés aux résidus du produit dans le nectar et le pollen des arbres traités ne peuvent cependant pas être écartés. Afin de réduire les risques pour les insectes pollinisateurs, des mises en garde doivent figurer sur l'étiquette du produit, et le traitement des espèces de feuillus ne peut être effectué qu'après la floraison.

Lorsque NeemAzal technique est injecté dans les arbres, l'azadirachtine est transportée du tronc vers d'autres parties de l'arbre. Le degré de translocation peut varier en fonction d'une série de facteurs, notamment l'espèce d'arbre, les conditions climatiques et l'irrigation. Les concentrations d'azadirachtine dans les feuilles atteignent leur maximum peu après le traitement, puis elles diminuent au fil du temps, surtout en raison de l'hydrolyse de la substance, de telle sorte que la concentration dans les feuilles des arbres traités au printemps et au début de l'été est très faible au moment de la sénescence des feuilles.

Les organismes non ciblés, comme les oiseaux, les mammifères et les pollinisateurs se nourrissant des fruits, du pollen ou du nectar des arbres traités, pourraient être exposés au NeemAzal technique. Toutefois, ce dernier ne devrait pas poser de risques pour les oiseaux ou les mammifères. NeemAzal technique est fortement toxique pour les larves d'insectes et, par conséquent, il pourrait constituer un risque pour les abeilles domestiques si le couvain est exposé à du pollen ou à du nectar contaminé rapporté à la ruche par les adultes. De manière similaire, NeemAzal technique pourrait poser un risque pour d'autres arthropodes qui se nourrissent du pollen et du nectar d'arbres traités.

Les invertébrés non ciblés vivant dans le sol et en milieu aquatique pourraient être exposés aux résidus du NeemAzal technique lorsque les feuilles des arbres traités tombent, à l'automne. Cependant, comme les concentrations d'azadirachtine sont peu élevées, dans les feuilles, au moment de la sénescence, ce type d'exposition pose un risque faible pour l'environnement. On s'attend à ce que la biodégradation soit importante lorsque les feuilles des arbres traités tombent sur le sol ou dans l'eau.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de l'insecticide systémique TreeAzin?

Lorsqu'on l'injecte dans le tronc des arbres hôtes, l'insecticide systémique TreeAzin permet de lutter contre l'agrile du frêne et divers insectes nuisibles phyllophages.

L'insecticide systémique TreeAzin, appliqué sous forme d'injection dans le tronc des frênes, permet de lutter contre l'agrile du frêne, un organisme nuisible dont les larves forent des galeries sous l'écorce des arbres, ce qui les rend très difficiles à combattre. S'il n'est pas combattu, l'agrile du frêne tue généralement ses arbres hôtes en Amérique du Nord et, jusqu'ici, le principal moyen de lutte contre cet insecte consistait à abattre et à détruire les arbres infestés. L'injection de l'insecticide systémique TreeAzin dans le tronc peut aussi réduire considérablement les dommages causés aux arbres hôtes par divers insectes nuisibles phyllophages. L'insecticide systémique TreeAzin constitue une nouvelle matière active possédant un nouveau mode d'action qui est efficace contre l'agrile du frêne et les organismes nuisibles phyllophages s'attaquant aux arbres. L'application par injection dans les troncs facilite la préservation des ennemis naturels des ravageurs, ainsi que d'autres organismes non ciblés qui pourraient être exposés par des applications foliaires d'insecticides.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On trouve dans le mode d'emploi des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur l'étiquette de l'insecticide systémique TreeAzin pour réduire les risques relevés dans le cadre de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine
Comme les utilisateurs pourraient être exposés à l'insecticide systémique TreeAzin par contact cutané direct ou par inhalation, quiconque mélange, charge ou applique ce produit doit : 1) porter un vêtement à manches longues et un pantalon long, ou encore une combinaison par-dessus un vêtement à manches courtes et une culotte courte, ainsi que des gants résistant aux produits chimiques et des lunettes de sécurité ou un écran facial pendant la manipulation, le chargement et l'application du produit, ainsi que pendant le retrait, le nettoyage et la réparation de l'équipement d'injection; 2) utiliser le produit exclusivement avec le système d'injection dans les arbres EcoJect; 3) interdire l'accès aux sites traités tant que tout l'insecticide n'a pas été injecté dans les arbres, et tant que les trous percés n'ont pas été scellés.

Environnement
L'insecticide systémique TreeAzin pourrait constituer un risque pour les pollinisateurs. L'étiquette du produit doit comporter des énoncés informant les utilisateurs des risques existant pour ces organismes. De plus, pour réduire l'exposition des pollinisateurs, le traitement des feuillus doit être effectué après la floraison.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation du pesticide NeemAzal technique contenant de l'azadirachtine, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse à ce document. L'ARLA acceptera les commentaires écrits au sujet de ce projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture du présent document. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs de cette décision, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation du NeemAzal technique contenant de l'azadirachtine, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

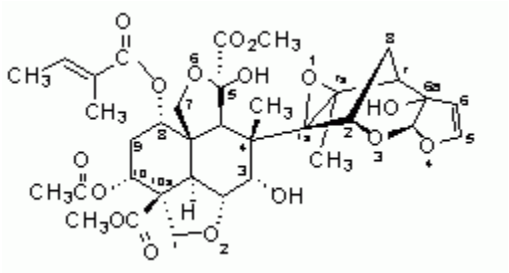
NeemAzal technique contenant de l'azadirachtine

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

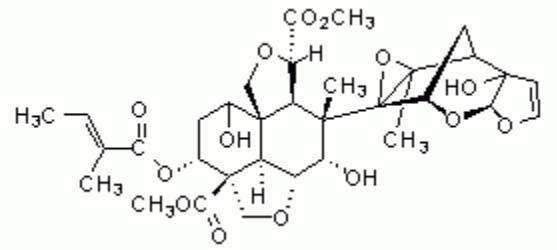
1.1 Description de la matière active

Matière active	Azadirachtine
Utilité	Insecticide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée	Azadirachtine A : acide 1*H*,*7*H-naphto[1,8-*bc*:4,4*a*-*c*']difuran-5,10a(8*H*)-dicarboxylique, 10-(acétyloxy)octahydro-3,5-dihydroxy-4-méthyl-8-[(2-méthyl-1-oxo-2-butényl)oxy]-4-(3a,6a,7,7a,tétrahydro-6a-hydroxy-7a-méthyl-2,7-méthanofuro[2,3-*b*]oxyréno[*e*]oxépin-1a(2*H*)-yl)-diméthylester, [2aR-[2aα,3ß,4ß(1aR*,2S*,3aS*,6aS*,7S*,7aS*),4aß,5α,7aS*,8ß(E),10ß,10aα,10bß]] Azadirachtine B : Non établi
2. Chemical Abstracts Service	Azadirachtine A : [2aR-[2aα,3β,4β(1aR*,2S*,3aS*,6aS*,7S*,7aS*), 4aβ,5α,7aS*,-8β(E),10β,10aα,10 bβ]]-10-(acétyloxy) octahydro-3,5-dihydroxy-4-méthyl-8-[(2-méthyl-1-oxo-2-butényl)oxy]-4-[(3a,6a,7,7a)-tétrahydro-6a-hydroxy-7a-méthyl-2,7-méthanofuro[2,3-b]oxyréno[*e*]oxépin-1a(2*H*)-yl]-1*H*,7*H*-naphtol[1,8-*bc*:4,4*a*-*c*']difuran-5,10a(8*H*)-dicarboxylate de diméthyle Azadirachtine B : [2aR-[2aα,3β,4β(1aR*,2S*,3aS*,6aS*,7S*,7aS*), 4aβ,5α,7aS*,-8β(E),10β,10aα,10 bβ]]-10-[(2-méthyl-1-oxo-2-butényl)oxy]-octahydro-3,5-dihydroxy-4-méthyl-8-hydroxy-4-[(3a,6a,7,7a)-tétrahydro-6a-hydroxy-7a-méthyl-2,7-méthanofuro[2,3-*b*]oxyréno[*e*]oxépin-1a(2*H*)-yl]-1*H*,7*H*-naphtol[1,8-*bc*:4,4*a*-*c*']difuran-5,10a(8*H*)-dicarboxylate de diméthyle

Numéro du Chemical Abstracts Service	Azadirachtine A : Azadirachtine B :	11141-17-6 95507-03-2
Formule moléculaire	Azadirachtine A : Azadirachtine B :	$C_{35}H_{44}O_{16}$ $C_{33}H_{42}O_{14}$
Masse moléculaire	Azadirachtine A : Azadirachtine B :	720,7 662,7
Formule développée	Azadirachtine A :	



Azadirachtine B :



Pureté de la matière active	Azadirachtine (A + B) à 36,65 %

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de ses préparations commerciales

Produit technique : NeemAzal technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre brune à jaune
Odeur	Odeur de noix
Point de fusion	Se liquéfie en partie à 120 °C, se décompose au-dessus de 200 °C.
Point d'ébullition	Sans objet. Le produit est un solide.
Masse volumique	0,71 g/mL
Pression de vapeur à 20 °C	Estimée à 10 Pa pour l'azadirachtine A comme l'azadirachtine B.

Propriété	Résultat
Constante de la loi de Henry à 20 °C	$1{,}25 \times 10^{-21}$ (atm m³/mol)
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	λ_{max} = 215 nm
Solubilité dans l'eau à 20 °C	0,57 g/L
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C (g/L)	Solvant — Solubilité Acétone — > 200 Acétate d'éthyle — > 200 Dichlorométhane — > 200 Isopropanol — 51,51 Toluène — 15,46 *n*-hexane — 1,83
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (K_{oe})	Azadirachtine A : log K_{oe} = 0,79 (estimation) Azadirachtine B : log K_{oe} = 1,29 (approximation)
Constante de dissociation (p*K*a)	Sans objet (aucun groupement fonctionnel pouvant se dissocier).
Stabilité (température)	Produit stable à température élevée (50 °C pendant 28 jours).

Préparation commerciale : insecticide systémique TreeAzin

Propriété	Résultat
Couleur	Jaune foncé
Odeur	Forte odeur désagréable rappelant l'alcool et le cidre.
État physique	Liquide
Type de préparation	Solution
Garantie	5,00 %
Description du contenant	Bouteilles en PEHD
Masse volumique	0,85 g/mL
pH en dispersion aqueuse à 1 %	4,33
Potentiel oxydant ou réducteur	Le produit n'est pas un agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant plus d'un an dans son emballage commercial à température ambiante.
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour l'emballage commercial.
Explosibilité	Non explosif

1.3 Mode d'emploi

L'insecticide systémique TreeAzin est formulée de manière à être appliquée par injection dans le tronc des arbres à l'aide du système d'injection dans les arbres EcoJect. Le produit ne doit pas être appliqué plus d'une fois par année; les doses d'application vont de 1 mL à 5 mL (0,05 à 0,25 g de matière active [m.a.]) par centimètre de diamètre du tronc à hauteur de poitrine (DHP) pour lutter contre l'agrile du frêne et plusieurs insectes nuisibles phyllophages (voir le tableau 14 de l'annexe I). Pour plus de précisions sur le mode d'emploi, voir l'étiquette du produit.

1.4 Mode d'action

Il a été établi que l'azadirachtine affecte la production de l'ecdysone, une hormone de mue chez les insectes, qui joue un rôle dans le développement des stades immatures et dans la production des œufs chez les femelles adultes. La substance a également des propriétés répulsives : elle inhibe tant l'alimentation que la ponte. Cependant, on ne connaît pas le ou les mécanismes exacts d'action de l'azadirachtine, et l'Insecticide Resistance Action Committee classe actuellement le produit parmi les composés dont le mode d'action est inconnu ou mal caractérisé.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes de dosage de la matière active

Les méthodes fournies pour le dosage de la matière active et des impuretés dans NeemAzal technique ont été validées et jugées acceptables.

2.2 Méthodes de dosage de la formulation

La méthode proposée pour le dosage de la matière active dans la formulation a été validée et elle est jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes de dosage des résidus

On a mis au point et proposé des méthodes faisant appel à la chromatographie liquide haute performance avec détection ultra-violet ou spectrométrie de masse en tandem aux fins de la collecte de données et de l'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en ce qui a trait à la sélectivité, à l'exactitude et à la précision aux limites de quantification respectives des méthodes. Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus pour des matrices d'origine végétale ou environnementale. Pour une brève description des méthodes de dosage des résidus, voir le tableau 1 de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

NeemAzal technique est un antiappétant et un inhibiteur de la croissance utilisé contre les insectes, dans lequel la matière active azadirachtine est présente en concentration de 36,7 %. L'azadirachtine est l'un des nombreux limonoïdes que l'on trouve dans un extrait préparé à partir de graines de margousier (*Azadirachta indica*), espèce endémique de l'Inde, de l'Afrique, de l'Indonésie et de l'Amérique du Sud.

Outre l'azadirachtine, NeemAzal technique renferme d'autres composés qui n'ont pas été entièrement caractérisés et dont la toxicité est inconnue. Par conséquent, aux fins de la présente évaluation des risques, les doses visées par les études toxicologiques n'ont pas été ajustées en fonction de la pureté de l'azadirachtine.

Dans l'ensemble, la base de données sur NeemAzal technique est de qualité médiocre; dans la plupart des études, il manque des données sur la caractérisation ou la stabilité des produits chimiques, ou encore des évaluations adéquates en matière d'hématologie, de poids des organes et d'histopathologie. Nombre d'études contiennent des données se répétant, des données erronées ou des données douteuses, ce qui limite le degré de confiance associé à la base de données dans son ensemble. Enfin, aucune analyse de l'exposition par le régime alimentaire n'a été effectuée dans la plupart des études, et il est donc impossible de confirmer les doses réelles ayant été reçues par les animaux. Aucune donnée permettant d'élucider la toxicocinétique du NeemAzal technique n'a été soumise. Par contre, la base de données toxicologiques renfermait des études acceptables sur la toxicité aiguë et la génotoxicité, une étude de 28 jours et une étude de 90 jours sur la toxicité par le régime alimentaire chez le rat, une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat et une étude complémentaire de 21 jours sur la neurotoxicité chez la poule.

NeemAzal technique s'est montré faiblement toxique en doses aiguës par voie orale et par voie cutanée chez le rat, et légèrement toxique en doses aiguës par inhalation. Il a provoqué une irritation modérée des yeux chez les lapins, mais n'a pas entraîné d'irritation cutanée chez ces derniers. Dans les essais par la méthode de maximalisation chez le cobaye, NeemAzal technique a entraîné une sensibilisation de la peau.

La préparation commerciale, soit l'insecticide systémique TreeAzin, s'est montrée faiblement toxique en doses aiguës par voie orale et par inhalation chez le rat, et faiblement toxique en doses aiguës par voie cutanée chez le lapin. L'insecticide systémique TreeAzin a causé une irritation modérée des yeux chez le lapin, mais n'a pas entraîné d'irritation cutanée chez ce dernier. D'après les essais sur les cobayes selon la méthode de Buehler, il est considéré comme un sensibilisant cutané.

La base de données toxicologiques soumise comprenait une étude de 28 jours et une étude de 90 jours sur la toxicité du NeemAzal technique par le régime alimentaire chez le rat. Les deux études ont été jugées acceptables; cependant, l'étude de 28 jours a été réalisée à des fins de

détermination des doses, et ne portait donc pas sur une série exhaustive de critères d'effet. Parmi les effets constatés dans ces études figuraient des hausses du poids du foie, de la thyroïde et du cerveau, des changements histopathologiques au niveau du foie (hépatocytes à cytoplasme éosinophile, hypertrophie hépatocellulaire) et de la thyroïde (hypertrophie des cellules folliculaires), ainsi que des altérations des paramètres hématologiques et des paramètres de chimie clinique. Aucune étude sur la toxicité par voie cutanée en doses répétées n'a été fournie à des fins d'examen.

Aucune des études à long terme soumises à des fins d'évaluation de la toxicité chronique et du potentiel cancérogène du NeemAzal technique n'a été jugée acceptable pour l'application de la loi en raison de nombreuses lacunes dans le protocole et la réalisation des études. NeemAzal technique ne s'est pas montré mutagène chez les bactéries et les mammifères in vitro, et il a donné des résultats négatifs dans les essais sur l'induction d'aberrations chromosomiques structurelles chez les souris in vivo. Toutefois, en l'absence d'études adéquates sur l'oncogénicité, il est impossible de caractériser le potentiel cancérogène du NeemAzal technique.

Une étude de 21 jours a été menée sur la neurotoxicité du NeemAzal-F à 5 % (suspension à 5 % d'azadirachtine dans l'oxyde de polyéthylène) chez la poule. Aucun signe clair de neurotoxicité n'a été observé, mais des cas uniques de mortalité ont été enregistrés dans les groupes traités à faible dose et à forte dose et, chez les poules ayant reçu une dose moyenne ou élevée, le rendement d'œufs a diminué. L'étude a été considérée comme complémentaire étant donné la portée limitée de l'évaluation qu'elle permettait.

Des études de la toxicité du NeemAzal technique et du NeemAzal-F à 5 % sur le plan de la reproduction et du développement ont été soumises, mais aucune n'a été jugée acceptable aux fins de l'application de la loi. Les évaluations effectuées dans le cadre de ces études étaient limitées, et ne comprenaient pas la consignation du poids de plusieurs organes reproducteurs, l'évaluation du sperme ou l'évaluation de la maturité sexuelle. Une seule étude de la toxicité sur le plan du développement a été exécutée conformément aux lignes directrices actuelles en matière d'essais et a été considérée comme acceptable à des fins d'application de la loi. Dans cette étude portant sur NeemAzal technique, on a constaté une augmentation du nombre de fœtus chez lesquels l'ossification des corps vertébraux était irrégulière et chez lesquels le septum intraventriculaire était anormal, ainsi que la présence d'une quatorzième côte au sein du groupe traité à dose élevée. Les effets se sont produits chez les fœtus à des doses ayant également entraîné une diminution du gain de poids corporel chez les mères; cela indique que les jeunes en développement ne sont pas plus sensibles aux effets du NeemAzal technique que les mères.

Les études effectuées avec divers extraits de margousier chez plusieurs espèces (rat, singe et babouin) ont révélé une toxicité sur le plan de la reproduction et du développement (comme on l'explique dans un rapport australien datant de 2001; numéro 1780128 de l'ARLA). Les extraits de margousier ont causé une diminution de la testostérone sérique chez les mâles, une diminution de la production de sperme, une dégénérescence testiculaire, une diminution de la fertilité, une augmentation du nombre de résorptions fœtales et des morts fœtales. En outre, des preuves cliniques indiquent que les extraits de margousier peuvent être utilisés pour leurs propriétés contraceptives chez les humains, afin de réduire la production et la motilité du sperme,

de réduire les implantations et de provoquer des avortements. Globalement, ces données indiquent que les extraits de margousier sont des toxines agissant sur le développement et la reproduction. En l'absence d'une étude adéquate de la toxicité sur le plan de la reproduction dans la base de données actuelle, on ne peut écarter la possibilité que NeemAzal technique ait des effets sur la reproduction.

Dans l'ensemble, la base de données toxicologiques sur NeemAzal technique est de qualité médiocre et elle est incomplète : il y manque des études acceptables pour l'évaluation de la toxicocinétique, de la toxicité chronique, de la cancérogénicité et de la toxicité sur le plan de la reproduction. On a pris en compte les études toxicologiques crédibles de cette base de données toxicologiques, et le fait que la préparation commerciale est destinée à être appliquée uniquement par des spécialistes de la lutte antiparasitaire accrédités (produits de catégorie à usage commercial), selon une méthode qui limite l'exposition (injection dans les arbres à l'aide du système EcoJect). Compte tenu des lacunes de la base de données toxicologiques, en particulier au chapitre de la toxicité sur le plan de la reproduction, un facteur d'incertitude lié à la base de données a été appliqué dans le cadre de l'évaluation des risques associés à l'insecticide systémique TreeAzin comme mesure de protection supplémentaire. Cependant, pour toute autre demande relative au NeemAzal technique qui sera présentée à l'avenir, il faudra que les lacunes de la base de données toxicologiques soient comblées.

Un résumé des résultats des études toxicologiques acceptables menées sur des animaux de laboratoire avec NeemAzal technique et sa préparation commerciale connexe est présenté aux tableaux 2 et 3 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 4 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit antiparasitaire, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Pour de plus amples renseignements concernant la déclaration d'un incident, consultez le site Web de l'ARLA. Une recherche et un examen des incidents liés à l'utilisation d'azadirachtine survenus au Canada et aux États-Unis ont été effectués. Il n'y a aucun incident mettant en cause NeemAzal technique, contenant de l'azadirachtine, dans la base de données de l'ARLA sur les déclarations d'incident.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Aux fins de l'évaluation des risques liés à la présence possible de résidus dans les aliments ou de produits utilisés à l'intérieur ou à proximité des habitations ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants, ainsi qu'à la toxicité possible en période prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

Pour ce qui est de l'exhaustivité de la base de données toxicologiques en matière de toxicité pour les nourrissons et les enfants, la base de données concernant NeemAzal technique ne comportait aucune étude acceptable de la toxicité sur le plan de la reproduction, et ne comptait qu'une seule étude acceptable de la toxicité sur le plan de développement, laquelle portait sur une seule espèce (le rat).

En ce qui concerne la possible toxicité prénatale et postnatale, rien n'indiquait, dans l'étude de la toxicité du NeemAzal technique sur le plan du développement chez le rat, que les jeunes soient plus sensibles au produit que les animaux de la génération parentale. On rapporte dans des publications que divers extraits de margousier se sont montrés toxiques sur le plan de la reproduction et du développement chez plusieurs espèces animales, et que les extraits de margousier peuvent empêcher les implantations et provoquer des avortements chez les humains. Toutefois, les préoccupations soulevées par ces résultats sont atténuées par le fait que les effets sur la reproduction signalés dans la littérature se sont produits à des doses largement supérieures à la dose sans effet nocif observé (DSENO) fixée aux fins de la présente évaluation des risques que pose NeemAzal technique pour la santé humaine.

Le facteur de 10 requis aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1 puisque les lacunes dans la base de données toxicologiques ainsi que l'incertitude qui en découle au sujet de la toxicité prénatale et postnatale sont prises en compte par l'application d'un facteur d'incertitude de 10 associé à la base de données.

3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

Il n'a pas été nécessaire de déterminer une dose aiguë de référence puisque aucune utilisation du produit sur les aliments n'est proposée, et qu'on ne s'attend pas à une contamination de l'eau potable.

3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Il n'a pas été nécessaire de déterminer une dose journalière admissible puisque aucune utilisation du produit sur les aliments n'est proposée, et qu'on ne s'attend pas à une contamination de l'eau potable.

Évaluation des risques de cancer

En l'absence d'études adéquates de l'oncogénicité chez les rongeurs, il est impossible d'évaluer le potentiel cancérogène du NeemAzal technique.

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

Exposition par voie cutanée à court et à moyen terme

L'exposition professionnelle à l'insecticide systémique TreeAzin est une exposition à court ou à moyen terme se produisant par voie cutanée. Une DSENO de 7,7 mg du NeemAzal technique/kg p.c./j tirée de l'étude de 90 jours sur la toxicité par le régime alimentaire chez le rat a été jugée appropriée aux fins de l'évaluation des risques. Cette DSENO est fondée sur les changements des paramètres hématologiques et des paramètres de chimie clinique, les changements du poids des organes et l'histopathologie du foie et des reins observés à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 32 mg du NeemAzal technique/kg p.c./j. La marge d'exposition (ME) cible est de 1 000; elle intègre les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, en plus d'un facteur d'incertitude de 10 associé à la base de données toxicologiques.

3.4.1.1 Absorption cutanée

En l'absence de données sur l'absorption cutanée spécifiques pour l'insecticide systémique TreeAzin, on a utilisé une valeur d'absorption cutanée de 100 % pour l'évaluation des risques pour la santé.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

Les spécialistes de la lutte antiparasitaire pourraient être exposés à l'insecticide systémique TreeAzin lorsqu'ils mélangent, chargent ou appliquent le produit pour traiter des arbres à l'aide du système d'injection dans les arbres EcoJect. Un spécialiste de la lutte antiparasitaire pourrait être exposé pendant toute sa journée de travail, soit 8 heures, et ce, de manière intermittente, sur de nombreuses semaines, soit entre avril et août. Il existe un risque d'exposition à court ou à moyen terme par voie cutanée ou par inhalation pour les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent l'insecticide systémique TreeAzin.

Le procédé d'injection dans les arbres à l'aide du système d'injection dans les arbres EcoJect requiert un travail soutenu sur le terrain : il faut percer des trous, mélanger, charger et appliquer le produit, procéder au nettoyage et aux réparations, et combler les trous percés, ce qui demande plusieurs heures de travail. Le degré d'exposition dépend des habiletés et de l'expérience du travailleur ainsi que des conditions sur le terrain dans la superficie à traiter par injection. Même si l'on s'attend à ce que l'exposition au produit pendant son application à l'aide du dispositif d'injection EcoJect soit faible, une exposition accidentelle peut être subie lors du transvasement à l'air libre de l'insecticide systémique TreeAzin dans le réservoir du système d'injection dans les arbres EcoJect, à cause de fuites dans l'équipement d'injection ou à cause de fuites au site d'injection.

3.4.2.1 Évaluation de l'exposition des préposés qui mélangent, chargent et appliquent le produit et risques connexes

Aucune donnée propre à la méthode d'application par injection dans les arbres ou propre au produit chimique en question n'a été soumise, et aucune donnée de ce genre n'existe pour l'évaluation de l'exposition humaine pendant les activités exigeant la manipulation du pesticide. Dans la base de données génériques sur l'exposition des personnes manipulant des pesticides (Pesticide Handlers Exposure Database), on trouve des données sur l'application concernant diverses méthodes d'application, mais aucune donnée ou sous-ensemble de données propre au scénario d'exposition relatif à l'application par injection dans les arbres. On a généré des estimations de l'exposition des travailleurs par voie cutanée et par inhalation lors du mélange, du chargement et de l'application de l'insecticide systémique TreeAzin à l'aide du système d'injection dans les arbres EcoJect en se servant d'un scénario substitut tiré de la Pesticide Handlers Exposure Database. L'exposition a été estimée d'après le scénario d'exposition de la Pesticide Handlers Database concernant le transvasement d'un liquide à l'air libre lors du mélange et du chargement. Pour estimer l'exposition, on suppose que les préposés au mélange, au chargement et à l'application portent une seule couche d'équipement de protection individuelle et des gants. Même si le scénario d'exposition retenu n'est pas propre à l'injection dans les arbres, il s'agit du scénario le plus représentatif dont on dispose pour estimer l'exposition liée à l'injection dans les arbres à l'aide du système EcoJect. Le scénario de transvasement d'un liquide à l'air libre lors du mélange et du chargement tiré de la Pesticide Handlers Exposure Database ne prend pas en compte l'exposition liée à l'application d'un produit, on s'attend à ce que l'exposition à l'insecticide systémique TreeAzin subie par les préposés à l'application qui emploient le dispositif EcoJect soit minime. L'exposition possible pendant l'application se limite à l'exposition en cas de fuites de l'équipement d'application ou de fuites au site d'injection (trous dans les arbres). On sait que les fuites sont rares. Par conséquent, l'exposition des préposés à l'application est prise en compte par le scénario de transvasement à l'air libre d'un liquide lors du mélange et du chargement décrit dans la Pesticide Handlers Exposure Database. En outre, l'utilisation de l'insecticide systémique TreeAzin ne requiert aucune étape de mélange. L'utilisation de ce scénario de transvasement à l'air libre d'un liquide lors du mélange et du chargement comme substitut à l'injection dans les arbres à l'aide du système d'injection EcoJect ne devrait pas entraîner de sous-estimation de l'exposition subie par les spécialistes de la lutte antiparasitaire lorsqu'ils mélangent, chargent ou appliquent l'insecticide systémique TreeAzin.

L'estimation de l'exposition par voie cutanée a été calculée en jumelant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulée par jour et la valeur de 100 % d'absorption cutanée. Quant à l'exposition par inhalation, elle a été estimée par couplage des valeurs de l'exposition unitaire à la quantité de produit manipulée par jour et en fonction d'un taux d'absorption par inhalation de 100 %. Les valeurs de l'exposition ont été exprimées en mg/kg p.c./j et normalisées pour un adulte pesant 70 kg. La dose d'application a été calculée en fonction d'une teneur garantie de 13,6 % pour NeemAzal technique, étant donné le traitement du NeemAzal technique comme un produit du système intégré (PSI) aux fins de l'évaluation de la toxicité. L'insecticide systémique TreeAzin sera désigné par l'expression « PSI à 13,6 % » dans le cadre de l'évaluation de l'exposition et des risques connexes. Les valeurs utilisées pour

caractériser l'exposition et les risques pour les travailleurs sont présentées au tableau 1a ci-dessous.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux critères d'effet toxicologique ou aux concentrations sans effet nocif observé afin d'obtenir la ME; la ME cible est fixée à 1 000. On présente les estimations de l'exposition et les ME calculées au tableau 1b ci-dessous. La ME pour le mélange, le chargement et l'application est supérieure au niveau préoccupant (> 1 000). Même si l'estimation de l'exposition n'inclut pas l'exposition attribuable à l'application, la ME est considérée comme adéquate pour le mélange, le chargement et l'application puisque le produit ne demande pas de mélange et que l'exposition pendant l'application devrait être minime. D'après les renseignements qui précèdent, la ME est jugée acceptable pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application, pourvu que le système d'injection dans les arbres EcoJect soit utilisé, et que les préposés portent l'équipement de protection nécessaire (vêtement à manches longues et pantalon long, ou encore combinaison par-dessus un vêtement à manches courtes et une culotte courte, ainsi que des gants résistant aux produits chimiques et des lunettes de sécurité ou un écran facial) pendant la manipulation, le chargement et l'application du produit.

Tableau 1a : Valeurs estimatives de l'exposition par voie cutanée des préposés au mélange, au chargement et à l'application et marges d'exposition connexes

Dose d'application[1] (g PSI par cm de DHP)	Scénario de la PHED	Arbres traités (par jour)	DHP maximal[4] (cm)	Absorption par voie cutanée/par inhalation
0,578	Transva-sement d'un liquide à l'air libre, mélange/ chargement[2]	200[3]	60	100 %

1 Dose d'application maximale = 5 mL × 13,6 % × 0,85 g/mL = 0,578 g de PSI par cm de DHP.

2 Scénario de la Pesticide Handlers Exposure Database pour le transvasement à l'air libre d'un liquide lors du mélange et du chargement, avec une seule couche de vêtements et des gants. Voie cutanée : 51,14 µg/kg de PSI manipulés; inhalation : 1,60 µg/kg de PSI manipulé (exposition légère).

3 200 arbres traités par jour : estimation tirée d'une autorisation de recherche antérieure (numéro de demande à l'ARLA : 2003-3443) et des renseignements recueillis dans le cadre du bilan des usages limités effectué en 2006.

4 Diamètre à hauteur de poitrine, soit 1,3 m au-dessus de la surface du sol.

Tableau 1b : Valeurs estimatives de l'exposition par voie cutanée des préposés au mélange, au chargement et à l'application et marges d'exposition connexes.

Scénario de la PHED	Dose d'application[2] (g PSI par cm de DHP)	kg PSI manipulés par jour[3]	Exposition unitaire par voie cutanée (µg/kg/j)[4]	Exposition unitaire par inhalation (µg/kg/j)[5]	ME par voie cutanée[6]	ME par inhalation[7]	ME combinée[8] ME cible = 1 000
Transvasement d'un liquide à l'air libre, mélange/chargement[1]	0,578	6,94	5,07	0,159	1 520	4,86 × 104	1 473

[1] Scénario de la Pesticide Handlers Exposure Database pour le transvasement à l'air libre d'un liquide lors du mélange et du chargement, avec une seule couche de vêtements et des gants.

[2] Dose d'application dans une journée (le PSI est NeemAzal technique) : 5 mL par cm de DHP de TreeAzin × 0,85 g/mL × 13,68 % de NeemAzal = 0,578 g de PSI par cm de DHP.

[3] Quantité manipulée par jour : 0,578 g de PSI par cm de DHP × 60 cm de DHP × 200 arbres/j × 1 kg/1 000 g = 6,94 kg de PSI

[4] Exposition unitaire par voie cutanée :

$$\frac{6{,}94 \text{ kg de PSI manipulés/j} \times 51{,}14 \text{ µg/kg de PSI manip.} \times 100 \text{ \% d'absorption cutanée}}{70 \text{ kg p.c.}} = 5{,}07 \text{ µg/kg p.c./j}$$

[5] Exposition par inhalation (travaux légers) :

$$\frac{6{,}94 \text{ kg de PSI manipulés/j} \times 1{,}60 \text{ µg/kg de PSI manip.} \times 100 \text{ \% d'absorption par inh.}}{70 \text{ kg p.c.}} = 5{,}07 \text{ µg/kg p.c./j}$$

[6] ME par voie cutanée : $\frac{\text{DSENO (7,7 mg/kg p.c./j)}}{0{,}00507 \text{ mg/kg p.c./j}} = 1\,520$

[7] ME par inhalation : $\frac{\text{DSENO (7,7 mg/kg p.c./j)}}{1{,}59 \times 10^{-4} \text{ mg/kg p.c./j}} = 4{,}86 \times 10^{4}$

[8] ME combinée : $\frac{\text{DSENO (7,7 mg/kg p.c./j)}}{(0{,}00507 + 1{,}59 \times 10^{-4} \text{ mg/kg p.c./j})} = 1\,473$

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition et des risques connexes pour les travailleurs réintégrant un site traité

Il existe un risque d'exposition pour les travailleurs se rendant dans des sites où des arbres ont été traités avec l'insecticide systémique TreeAzin. La principale voie d'exposition des travailleurs se rendant dans des sites où des arbres ont été traités avec l'insecticide systémique TreeAzin est le contact cutané. On s'attend à ce que l'exposition par inhalation soit négligeable compte tenu de la méthode d'application. Les travailleurs peuvent être exposés après l'application par contact avec la surface (trous d'injection, écorce et feuilles) des arbres traités lorsqu'ils effectuent des travaux d'entretien des arbres (élagage, éclaircissage et taille) ou qu'ils se livrent à un dépistage des organismes nuisibles. Les activités d'entretien des arbres ont habituellement lieu à l'automne et au printemps, quand l'arbre n'est pas en phase de croissance active; autrement dit, ces activités s'accomplissent des mois après l'injection, qui est effectuée entre mai et août.

On ne disposait d'aucune étude de dosimétrie passive ou de surveillance biologique relative à l'exposition après l'application. De plus, on ne disposait d'aucune étude sur les résidus foliaires à faible adhérence ni d'aucune donnée concernant les résidus à la surface des arbres traités en milieu extérieur. Il n'existe pas non plus de valeurs normalisées pour les résidus découlant d'une application par injection dans les arbres. En raison de ces lacunes dans les données, on n'a pas réalisé d'évaluation quantitative des risques après l'application. Toutefois, étant donné le moment où se déroulent les activités des travailleurs après l'application, on s'attend à ce que les résidus soient faibles au moment de l'exposition des travailleurs à ceux-ci. Selon certaines études (Grimalt *et al*., 2011; Sundaram, 1996; McKenzie *et al*., 2010), on estime qu'il faudrait entre 5 à 20 jours pour que 50 % des résidus dans les feuilles se dissipent. De plus, vu le procédé d'application, il est peu probable que des résidus soient présents à la surface des feuilles. L'exposition des travailleurs est également réduite par le fait que les trous d'injection doivent obligatoirement être scellés avant que quiconque puisse pénétrer dans un site traité. On prévoit donc que le risque d'exposition par voie cutanée après l'application sera minime.

3.4.3 Évaluation de l'exposition résidentielle et des risques connexes

3.4.3.1 Exposition des préposés après le traitement et risques connexes

Les particuliers (adultes et enfants) pourraient être exposés en milieu résidentiel après l'application; cette exposition découle du traitement des arbres par des spécialistes de la lutte antiparasitaire à l'extérieur, dans des secteurs résidentiels. L'exposition se limite au contact cutané avec les trous d'injection, l'écorce et les feuilles d'un arbre traité. Le contact avec les trous d'injection est réduit grâce à l'inscription de l'énoncé suivant sur l'étiquette du produit : « L'accès aux sites traités doit être interdit aux particuliers tant que tout l'insecticide n'a pas été injecté dans les arbres et tant que les trous percés n'ont pas été scellés ». Comme dans le cas de l'exposition des travailleurs après l'application, on s'attend à ce que l'exposition en milieu résidentiel après l'application soit minime compte tenu de la méthode d'application et du taux de dissipation de l'insecticide systémique TreeAzin.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

D'après le profil d'emploi proposé, il n'a pas été nécessaire d'effectuer une évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments pour cette demande.

3.6 Exposition par l'eau potable

3.6.1 Concentrations dans l'eau potable

Les concentrations d'azadirachtine dans l'eau potable n'ont pas été modélisées, car on s'attend à ce que l'injection dans les troncs entraîne une faible exposition de l'environnement.

4.0 Effets sur l'environnement

Devenir et comportement dans l'environnement

NeemAzal technique est un extrait du margousier. Tous ses composés n'ont pas été caractérisés, et sa composition chimique est variable. L'effet insecticide du NeemAzal technique est principalement attribué aux azadirachtines, une famille de tétranortriterpénoïdes apparentés aux stéroïdes (limonoïdes). Ces molécules possèdent une structure multicyclique et comptent divers substituants polaires et non polaires. La nature de ces substituants détermine la solubilité de la molécule dans les solvants et, de manière indirecte, leur présence ou leur absence dans les extraits de margousier obtenus par différents procédés de fabrication ainsi que leur devenir dans l'environnement. Ensemble, l'azadirachtine A et l'azadirachtine B constituent 36,65 % du NeemAzal technique. D'autres composés du NeemAzal peuvent être biologiquement actifs mais, comme l'injection dans les arbres devrait entraîner une exposition relativement faible de l'environnement, il n'a pas été nécessaire d'approfondir la caractérisation de cet extrait du margousier et de ses possibles produits de transformation aux fins de l'évaluation environnementale.

Lorsque NeemAzal technique est injecté dans les arbres, il est transporté du tronc vers d'autres parties de l'arbre, ce qui lui permet de lutter contre les insectes défoliateurs et xylophages. Les composés du NeemAzal technique sont très solubles dans l'eau. Étant donné la faible pression de vapeur et la faible constante de la loi de Henry de l'azadirachtine A et de l'azadirachtine B, ces substances ne devraient pas se volatiliser à partir des surfaces dans l'environnement (sols, eau, plantes). Une photolyse peut se produire dans les feuilles, mais la contribution de ce procédé à la dissipation du NeemAzal technique est inconnue. L'hydrolyse peut constituer un mécanisme de dissipation important de l'azadirachtine A en conditions neutres ou alcalines. Les propriétés physiques et chimiques de l'azadirachtine sont résumées à la section 1.2 du présent document, et les taux d'hydrolyse figurent au tableau 5 de l'annexe I.

Une étude du devenir de la matière active dans les frênes était requise aux fins de l'évaluation environnementale du NeemAzal technique. Il a été établi que l'azadirachtine est facilement absorbée par les frênes verts et les frênes blancs de différentes tailles. Les concentrations d'azadirachtine dans les feuilles étaient variables, mais elles culminaient peu après le traitement, après quoi elles déclinaient au fil du temps jusqu'à atteindre une concentration faible, proche de la limite de quantification, à la sénescence des feuilles. Des concentrations proches de la limite de quantification ont également été mesurées dans les nouvelles feuilles, environ un an après le traitement, ce qui laisse supposer que des résidus du NeemAzal demeurent dans l'arbre après la chute des feuilles. On trouve les concentrations présentes dans les feuilles des frênes verts et des frênes blancs peu après le traitement aux tableaux 6 et 7 de l'annexe I. Au tableau 8 de l'annexe I, on trouve les concentrations d'azadirachtine dans des arbres croissant dans diverses conditions en milieu urbain et à divers moments après l'injection de l'insecticide systémique TreeAzin dans le tronc.

Puisque les arbres sont traités individuellement par injection, on s'attend à ce que l'exposition de l'environnement soit limitée. Les organismes non ciblés qui utilisent les arbres traités (y compris

leur pollen, leur nectar, leurs fruits, leurs graines et leurs feuilles) comme source d'aliments pourraient néanmoins être exposés au produit. Les organismes terrestres et aquatiques pourraient aussi être exposés aux feuilles tombées des arbres traités. Cependant, comme les concentrations du NeemAzal technique dans les feuilles sénescentes sont faibles, et comme les feuilles des arbres traités devraient se disperser, les organismes vivant dans l'environnement devraient être exposés à de très faibles concentrations de produit à cause des feuilles tombées. On s'attend à ce que la biotransformation et l'hydrolyse soient des voies de dissipation importantes pour les résidus du NeemAzal technique dans les feuilles. Les résultats des études sur la biotransformation sont résumés au tableau 9 de l'annexe I.

Caractérisation des risques environnementaux

Dans le cadre de l'évaluation des risques pour l'environnement, les données sur l'exposition environnementale et les renseignements écotoxicologiques sont combinés afin d'estimer les risques d'effets nocifs sur les espèces non ciblées. Pour ce faire, les concentrations d'exposition sont comparées aux concentrations qui causent des effets nocifs.

Une fois que NeemAzal technique a été injecté dans l'arbre, ses composés actifs sont transportés jusqu'aux feuilles, et ils peuvent également se loger dans le pollen, le nectar, les fruits et les graines qui constituent des sources d'aliments possibles pour les organismes non ciblés. On a déterminé les concentrations prévues d'exposition dans l'environnement pour ces sources possibles d'aliments, en prenant en considération la dose d'application et la dissipation du pesticide entre les applications.

Les renseignements écotoxicologiques comprennent généralement les données de toxicité aiguë et chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes d'habitats terrestres et aquatiques, dont les invertébrés, les vertébrés et les végétaux. La portée des données dépend habituellement du profil d'emploi. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans les évaluations des risques peuvent être ajustés de manière à tenir compte des éventuelles différences de sensibilité entre les espèces et de la variation des objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la collectivité, de la population ou de la personne).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de cerner les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents et à des critères d'effet traduisant une sensibilité. Le quotient de risque (QR) est ensuite obtenu en divisant la valeur estimée de l'exposition par une valeur toxicologique appropriée (QR = exposition/toxicité), puis ce QR est comparé au niveau préoccupant. Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est requise. S'il est égal ou supérieur au NP, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, qui peuvent tenir compte de différents critères d'effet toxicologique. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide d'une

modélisation de l'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, ou de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient adéquatement caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

Les oiseaux, les mammifères et les pollinisateurs qui se nourrissent directement des arbres traités sont les organismes non ciblés qui devraient être le plus exposés au NeemAzal technique. Les organismes terrestres et aquatiques pourraient aussi être exposés aux résidus du NeemAzal technique dans les feuilles tombées des arbres traités. Cependant, cette exposition devrait être limitée.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

On a procédé à une évaluation des risques que pose NeemAzal technique pour les organismes terrestres. Un sommaire des données relatives à la toxicité pour les organismes terrestres est présenté au tableau 10 de l'annexe I, et les évaluations préliminaires des risques connexes sont présentées au tableau 11 de cette annexe dans le cas des organismes terrestres autres que les oiseaux et les mammifères, et au tableau 12 de cette annexe dans le cas des oiseaux et des mammifères.

Comparativement aux méthodes d'application classiques, l'injection dans le tronc devrait donner lieu à une exposition moindre de l'environnement puisque le pesticide est injecté directement dans des arbres sélectionnés. Bien que l'exposition des organismes vivant dans le sol et des plantes terrestres devrait être minime, les oiseaux et les mammifères se nourrissant des fruits, des graines et d'autres parties des arbres traités ou qui sont attirés par les organismes nuisibles ciblés qui infestent l'arbre pourraient, quant à eux, être exposés au NeemAzal technique. De manière similaire, les abeilles domestiques et d'autres pollinisateurs pourraient être exposés au NeemAzal technique lorsqu'ils consomment le nectar et le pollen des arbres traités. Puisque l'on ne dispose d'aucune donnée sur les concentrations d'azadirachtine présentes dans les graines, le pollen ou le nectar des arbres après le traitement de ces derniers, la mobilité des composés actifs du NeemAzal dans le phloème demeure inconnue, et les concentrations dans les sources possibles d'aliments ont été estimées d'après les données de surveillance relatives aux feuilles.

La valeur du 95^{e} centile des concentrations d'azadirachtine dans les feuilles des arbres de taille moyenne et de grande taille prélevées peu après le traitement, et corrigée en fonction de la dose d'application maximale, a été utilisée comme donnée de substitution pour les concentrations dans les fruits, les graines, le nectar et le pollen (tableau 7 de l'annexe I). Les arbres de plus petite taille (moins de 2 cm de diamètre) ont été exclus de l'évaluation puisque le produit est peu susceptible d'être utilisé pour traiter ce genre d'arbres. L'exposition journalière estimée pour les oiseaux et les mammifères a été calculée d'après la concentration d'azadirachtine exprimée en fonction du poids sec (18 mg de m.a./kg de p.s.). Pour les abeilles domestiques, la consommation alimentaire est habituellement exprimée sur la base du poids frais, et la concentration correspondante dans le pollen et le nectar après l'application initiale était de 10 mg de m.a./kg de p.s. On a également évalué le risque que pose le traitement après la floraison pour les pollinisateurs, cela à partir des concentrations dans les feuilles approximativement un an après le

traitement. La concentration d'azadirachtine était très faible (proche de la limite de quantification), et la concentration d'azadirachtine calculée comme donnée de substitution était de 0,025 mg de m.a./kg.

L'évaluation des risques que posent NeemAzal technique et sa préparation commerciale, l'insecticide systémique TreeAzin, était fondée sur les données relatives à la toxicité pour les oiseaux (colin de Virginie), les mammifères (rat) et les abeilles domestiques. On trouve au tableau 10 de l'annexe I un sommaire des effets de l'azadirachtine sur les organismes non ciblés. Les tableaux 11 et 12 de l'annexe I présentent respectivement les quotients de risque pour les pollinisateurs, et les risques pour les oiseaux et les mammifères.

Abeilles (pollinisateurs)

Deux scénarios d'exposition ont été pris en compte lors de l'évaluation des risques pour les abeilles. Selon le premier scénario, on a supposé que les arbres traités produisaient tant du pollen que du nectar, et on a supposé que ce nectar renfermait une concentration en sucre de 40 %. Selon le second scénario, on a supposé que les arbres ne produisaient que du pollen. Comme les abeilles ont besoin de sucre, qu'elles tirent principalement des sources de nectar, pour leur développement et comme apport énergétique, on s'attendait à ce que l'exposition selon le scénario englobant le pollen et le nectar soit plus élevée que celle de l'autre scénario. Les besoins en sucre et la consommation de sucre des différentes castes d'abeilles (y compris les larves [larves d'ouvrières et larves de faux-bourdon] et les adultes [abeilles butineuses et abeilles-nourrices]) ont également été pris en compte dans l'évaluation des risques.

L'exposition aiguë à l'azadirachtine par voie orale et par contact n'a pas engendré de mortalité significative ou d'effets sublétaux chez les abeilles adultes, et les quotients de risque ne dépassaient pas le niveau préoccupant. Par contre, l'injection de faibles concentrations d'un extrait de margousier préparé sans huile dans la portion inférieure des alvéoles larvaires a réduit le taux de survie chez les larves d'abeilles au premier et au quatrième stade larvaire et, pour ce critère d'effet, les quotients de risque dépassaient le niveau préoccupant. Les quotients de risque liés au scénario d'application après la floraison calculés à partir du critère d'effet toxicologique relatif au couvain et de la concentration d'azadirachtine un an après le traitement, utilisée comme donnée de substitution, demeuraient au-dessus du niveau préoccupant pour les arbres produisant tant du nectar que du pollen, mais étaient inférieurs au niveau préoccupant dans le cas des arbres ne produisant que du pollen (tableau 11 de l'annexe I).

Il est à noter qu'un degré d'incertitude élevé est associé à l'analyse des risques fondée sur des concentrations d'azadirachtine utilisées comme données de substitution et sur l'utilisation d'un critère d'effet toxicologique relatif aux larves. Toutefois, cette évaluation des risques devrait fournir une estimation prudente des risques. Les abeilles butineuses adultes pourraient être exposées directement aux résidus dans le pollen et le nectar des arbres traités, mais le mécanisme d'exposition est plus compliqué dans le cas du couvain et de la reine. Comme ces abeilles restent dans la ruche, elles ne peuvent être exposées que par le pollen et le nectar contaminés apportés par les ouvrières. L'exposition pourrait également varier en fonction de la proximité entre la ruche et les arbres traités, de la disponibilité d'autres sources d'aliments, de la stabilité de la matière active et du moment du traitement par rapport à la floraison. Le profil de translocation

peut également varier en fonction de l'espèce d'arbre ainsi que des conditions environnementales ou climatiques. Un dépouillement des sources publiées confirme la sensibilité particulière des insectes aux stades larvaires et les effets possibles des extraits de margousier sur les abeilles domestiques.

Puisque l'on a décelé un risque pour les pollinisateurs, l'étiquette du produit doit porter des mises en garde, et l'application sur les feuillus ne peut être effectuée qu'après la floraison.

Oiseaux

L'azadirachtine est faiblement toxique pour les oiseaux. Dans les études de toxicité aiguë par voie orale et par le régime alimentaire réalisées avec le colin de Virginie, l'azadirachtine ne cause aucun effet lié au traitement sur la mortalité ou de signes cliniques de toxicité, et aucune anomalie liée au traitement n'a été constatée à l'autopsie. De manière similaire, dans une étude sur le plan de la reproduction chez le colin de Virginie, on n'a relevé aucun effet attribuable au traitement à l'azadirachtine chez les sujets de la génération parentale, sur les paramètres de la reproduction ou chez les sujets fraîchement éclos. Le tableau 10 de l'annexe I présente les critères d'effet toxicologique relatifs aux organismes terrestres. Les quotients de risque (tableau 12 de l'annexe I) calculés d'après le critère d'effet traduisant la plus grande sensibilité et la concentration maximale d'azadirachtine utilisée comme donnée de substitution se situent sous le niveau préoccupant.

Mammifères

Les critères d'effet importants pour l'environnement établis dans les études de toxicité aiguë et de toxicité sur le plan du développement réalisées avec le rat ont été utilisés pour déterminer les risques pour les petits mammifères terrestres. L'azadirachtine est pour ainsi dire non toxique pour les rats en doses aiguës. Dans une étude de la toxicité sur le plan du développement, l'administration de concentrations de 225 mg/kg p.c./j a entraîné une augmentation du nombre de fœtus dont les corps vertébraux étaient irréguliers et dont le septum intraventriculaire était anormal. On a établi une dose sans effet observé (DSEO) de 18,3 mg de m.a./kg p.c./j. Dans une autre étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat, la concentration minimale d'essai, soit 250 mg m.a./kg p.c./j, a fait augmenter l'incidence des morts fœtales (par rapport aux fœtus et aux portées), ainsi que des pertes après l'implantation. On trouve au tableau 10 de l'annexe I les critères d'effet toxicologique relatifs aux organismes terrestres. Les quotients de risque (tableau 12 de l'annexe I) calculés à partir du critère d'effet traduisant la plus grande sensibilité et de la concentration maximale d'azadirachtine utilisée comme donnée de substitution se situent sous le niveau préoccupant.

D'après les concentrations d'azadirachtine dans les feuilles, l'utilisation de l'insecticide systémique TreeAzine en injection dans les arbres ne devrait pas poser de risque pour les oiseaux et les mammifères.

Plantes non ciblées, lombrics et arthropodes utiles

Les plantes non ciblées, les lombrics et les arthropodes utiles pourraient être exposés aux composés actifs du NeemAzal technique présent dans les feuilles tombées. Cependant, compte tenu du profil d'emploi et des faibles concentrations d'azadirachtine dans les feuilles à la sénescence, cette exposition devrait être faible.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Les organismes aquatiques pourraient être exposés aux composés actifs du NeemAzal technique par l'intermédiaire des feuilles tombées des arbres traités. Cependant, d'après le profil d'emploi et les faibles concentrations d'azadirachtine présentes sur les feuilles à la sénescence, cette exposition devrait être faible. Une étude complémentaire portait sur les effets possibles des feuilles sénescentes des arbres traités sur les organismes terrestres et aquatiques. Dans les essais en microcosme, les feuilles provenant des arbres traités avec NeemAzal technique prélevées à la sénescence n'ont eu aucun effet nocif significatif sur les lombrics vivant dans la litière (*Eisenia fetida*), les larves aquatiques du plécoptère *Pteronarcys dorsata* ou de la tipule *Tipula* sp. Le seul effet nocif significatif observé était une diminution de la décomposition des matières foliaires par les microbes dans le cas des feuilles provenant d'arbres traités à l'automne recueillies peu après le traitement.

NeemAzal technique dans les feuilles tombées des arbres traités ne devrait pas poser de risque pour les plantes, les organismes du sol ou les organismes aquatiques non ciblés.

4.2.3 Déclarations d'incident

Jusqu'en mai 2012, l'ARLA n'avait eu connaissance d'aucun incident déclaré au Canada ou aux États-Unis à propos d'effets nocifs attribuables à l'azadirachtine sur les espèces sauvages ou la végétation naturelle.

5.0 Valeur

5.1 Description des problèmes causés par l'organisme nuisible

L'agrile du frêne est un coléoptère xylophage envahissant qui s'attaque à toutes les espèces de frênes. Les larves de cet insecte forent des galeries sous l'écorce des arbres et perturbent le transport de l'eau et des éléments nutritifs dans les arbres. Comme cet organisme nuisible a peu d'ennemis naturels au Canada et comme les espèces indigènes de frênes y sont très peu résistantes, l'agrile du frêne est capable de tuer des frênes sains en deux ou trois ans. Jusqu'à très récemment, aucun produit antiparasitaire n'était homologué au Canada pour lutter contre cet organisme nuisible ou des espèces xylophages similaires s'attaquant aux arbres vivants. Le principal moyen de lutte consistait à abattre et à détruire les arbres infestés, ce qui a entraîné la disparition de milliers de frênes depuis que la présence de l'organisme a été détectée au Canada pour la première fois, il y a dix ans.

Les autres insectes figurant sur l'étiquette de l'insecticide systémique TreeAzin sont des organismes nuisibles phyllophages (défoliateurs et mineuses). Les dommages causés par ces insectes indésirables peuvent aller de dommages mineurs d'ordre esthétique à la mort de l'arbre, selon la gravité et la durée de la défoliation.

5.2 Efficacité contre les organismes nuisibles

Le demandeur a soumis des données issues de 14 essais d'efficacité : 12 essais réalisés au Canada, et deux essais menés dans le nord des États-Unis entre 2001 et 2006. Parmi ces essais, quatre portaient sur l'agrile du frêne, trois, sur la tordeuse des bourgeons de l'épinette, deux, sur la spongieuse; les autres portaient respectivement sur la tordeuse du pin gris, la livrée des forêts, la mineuse du thuya, la petite mineuse du bouleau et le pamphile introduit du pin.

Les données soumises sur l'efficacité montrent que l'insecticide systémique TreeAzin peut être très efficace contre l'agrile du frêne en très faibles doses d'application (environ 0,002 à 0,05 g de m.a./cm de DHP), du moins lorsqu'il est appliqué sur de très petits arbres (environ 2 cm de DHP) avant qu'ils ne soient attaqués. Pour les arbres de plus grande taille (5 à 8 cm de DHP) ayant été attaqués avant le traitement, de plus fortes doses d'application (environ 0,1 g de m.a./cm de DHP) étaient requises pour atteindre une efficacité acceptable; dans le cas des gros arbres (environ 37 cm de DHP), seule la dose d'application maximale proposée (0,25 g de m.a./cm de DHP) a permis d'atteindre un degré d'efficacité acceptable contre les larves se développant dans le tronc principal. Comme il est difficile de détecter les infestations d'agrile du frêne avant qu'elles ne deviennent graves, les doses d'application de 0,1 g de m.a. /cm de DHP comme « traitement prophylactique » (avant que des signes d'infestation n'apparaissent) ainsi que de 0,25 g de m.a./cm de DHP pour les gros arbres (> 30 cm de DHP) ou les arbres infestés sont acceptables.

Dans le cas des lépidoptères défoliateurs, l'injection de l'insecticide systémique TreeAzin dans le tronc peut réduire la défoliation de manière substantielle chez les feuillus comme chez les conifères lorsque le produit est appliqué en dose de 0,15 g de m.a./cm de DHP. Les autres doses d'application n'ont fait l'objet que de quelques essais, et les résultats ne montrent aucune indication claire d'efficacité à ces doses. Les données d'un essai unique sur l'efficacité contre les chenilles mineuses indiquent des résultats similaires à ceux obtenus dans le cas des lépidoptères défoliateurs; une allégation concernant les mineuses concernées (mineuses du thuya) est donc acceptable. L'allégation générale d'efficacité contre « les mineuses » n'est toutefois pas acceptée car le terme recouvre au moins quatre ordres d'insectes différents, dont deux n'étaient pas représentés dans les essais d'efficacité (les diptères et les coléoptères), et dont un (les hyménoptères) peut être combattu avec efficacité à l'aide d'une dose d'application plus faible (voir ci-dessous).

Pour ce qui est des mouches à scie, les données tirées de deux essais, respectivement sur l'efficacité contre une mineuse s'attaquant à un feuillu (le bouleau) et une espèce défoliatrice s'attaquant à un conifère (le pin) révèlent qu'un degré très élevé d'efficacité est obtenu avec de faibles doses d'application (0,05 et 0,005 g de m.a./cm de DHP, respectivement). Ainsi, une dose d'application de 1 mL de produit (0,05 g de m.a.) par centimètre de DHP est acceptable pour combattre les mouches à scie.

5.2.1 Allégations d'efficacité acceptables

Les données soumises sur l'efficacité afin de corroborer toutes les allégations proposées pour l'étiquette de l'insecticide systémique TreeAzin sont acceptables, sauf l'allégation d'efficacité contre les mineuses, qui est trop large et doit être limitée aux espèces concernées (mineuses du thuya et petite mineuse du bouleau). La gamme de doses d'application utilisées contre l'agrile du frêne est acceptée telle que proposée, mais il a été démontré qu'une seule application de 3 mL de produit (0,15 g de m.a.) par centimètre de DHP est efficace contre tous les autres organismes nuisibles supprimés, à l'exception des mouches à scie : dans leur cas, une dose de 1 mL de produit (0,05 g de m.a.) par centimètre de DHP s'est montrée très efficace. On permet au maximum une application par arbre par année, et on recommande de ne pas traiter les arbres chaque année.

5.3 Phytotoxicité

Aucun signe de phytotoxicité n'a été signalé; cependant, il faut savoir qu'aucun essai portant particulièrement sur la phytotoxicité n'a été présenté. La méthode d'application, soit l'injection dans le tronc, peut causer des dommages aux arbres; l'étiquette du produit indique donc qu'il est recommandé de ne pas traiter les arbres chaque année.

5.4 Incidence économique

Aucune analyse économique n'a été effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce produit.

5.5 Durabilité

5.5.1 Recensement des solutions de remplacement

Seulement deux autres produits, l'un contenant l'organophosphate acéphate, et l'autre, le néonicotinoïde imidaclopride, sont actuellement homologués au Canada pour lutter contre l'agrile du frêne; tous deux sont appliqués par injection dans le tronc. De nombreux produits renfermant diverses matières actives sont homologués pour lutter contre la plupart des organismes nuisibles phyllophages figurant sur l'étiquette de l'insecticide systémique TreeAzin (voir le tableau 13 de l'annexe I). Toutefois, une seule autre matière active (l'acéphate) est homologuée pour application par injection dans le tronc, et une autre (le diméthoate, un autre organophosphate) est homologuée pour application par bassinage du sol et badigeonnage (sur le tronc des arbres). Toutes les autres matières actives (y compris l'acéphate et le diméthoate) sont homologuées pour application par pulvérisation foliaire généralisée. Quelques-unes des matières

actives de remplacement sont de nature microbienne ou sont des matières actives chimiques nouvellement mises au point, mais la plupart appartiennent à des classes de produits chimiques anciennes (carbamates, organophosphates, pyréthroïdes).

5.5.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée

L'insecticide systémique TreeAzin est compatible avec les pratiques actuelles de gestion et il convient à la lutte intégrée. Grâce à la méthode d'application par injection dans les troncs d'arbres, seuls les insectes qui se nourrissent dans les arbres sont exposés à cet insecticide, ce qui facilite la préservation des populations d'ennemis naturels et d'autres organismes non ciblés qui pourraient être exposés par des applications foliaires d'insecticides.

5.5.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance

Selon Whalon *et al*. (2004-2012), aucun cas d'acquisition d'une résistance à l'azadirachtine n'a été signalé jusqu'ici. Bien que l'on ne puisse pas écarter la possibilité qu'une résistance à l'azadirachtine soit acquise, le fait que l'application de l'insecticide systémique TreeAzin soit limitée à une application par année et que l'on recommande de ne pas traiter les arbres chaque année contribuera à réduire la pression de sélection menant à l'acquisition d'une résistance.

5.5.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité

La méthode d'application par injection dans les troncs permet de cibler les ravageurs des arbres tout en réduisant au minimum l'exposition des humains et de l'environnement à ce produit.

L'insecticide systémique TreeAzin constitue une nouvelle matière active possédant un nouveau mode d'action qui contribue à la lutte contre tous les organismes nuisibles figurant sur l'étiquette du produit.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'examen, les composés du NeemAzal technique et leurs produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[5] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Les composés du NeemAzal technique ne répondent pas aux critères de la voie 1 et ne généreront aucun produit de transformation répondant aux critères de la voie 1. NeemAzal technique est une substance qui est naturellement présente, et on ne prévoit pas qu'elle soit persistante ou bioaccumulable dans l'environnement.
- Aucun produit de formulation de la voie 1 n'est présent dans le produit technique ou la préparation commerciale.
- Aucun contaminant de la voie 1 n'est présent dans le produit technique ou la préparation commerciale.

6.2 Nuits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique ainsi que les produits de formulation et les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste est utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA et est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, dont les directives DIR99-03 et DIR2006-02[8]. En outre, elle tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- NeemAzal technique et la préparation commerciale, l'insecticide systémique TreeAzin, ne contiennent ni produit de formulation ni contaminant préoccupants pour la santé ou l'environnement figurant sur la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou*

---

5 DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*.

6 *Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et dans l'arrêté modifiant cette liste publié dans la *Gazette du Canada*, partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1 – Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 – Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 – Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

7 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires.

8 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

d'environnement, publiée dans la *Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02[9].

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité pour l'humain

Dans l'ensemble, la base de données toxicologiques sur NeemAzal technique est de qualité médiocre et elle est incomplète : il y manque des études acceptables pour l'évaluation de la toxicocinétique, de la toxicité chronique, de la cancérogénicité et de la toxicité sur le plan de la reproduction. On rapporte dans des publications que divers extraits de margousier se sont montrés toxiques sur les plans de la reproduction et du développement chez plusieurs espèces animales. En outre, les extraits de margousier peuvent empêcher les implantations, provoquer des avortements et avoir des effets spermicides chez les humains. On a pris en compte les études toxicologiques crédibles que comportait la base de données toxicologiques, et le fait que la préparation commerciale est destinée à être appliquée uniquement par des spécialistes de la lutte antiparasitaire accrédités (produits de catégorie à usage commercial), selon une méthode qui limite l'exposition (injection dans les arbres à l'aide du système EcoJect). Compte tenu des lacunes de la base de données toxicologiques, en particulier au chapitre de la toxicité sur le plan de la reproduction, un facteur d'incertitude lié à la base de données a été appliqué dans le cadre de l'évaluation des risques liés à l'insecticide systémique TreeAzin comme mesure de protection supplémentaire. Cependant, pour toute autre demande relative au NeemAzal technique qui sera présentée dans le futur, il faudra que les lacunes de la base de données toxicologiques soient comblées.

Les préposés au mélange, au chargement et à l'application qui manipulent l'insecticide systémique TreeAzin ainsi que les travailleurs qui retournent dans les sites traités ne devraient pas être exposés à des résidus générant un risque inacceptable lorsque l'insecticide systémique TreeAzin est utilisé conformément au mode d'emploi qui figure sur son étiquette. L'équipement de protection individuelle recommandé sur l'étiquette protège adéquatement les préposés à la manipulation des produits chimiques. Comme les travaux effectués à l'application ont lieu des mois après le traitement, aucun délai de sécurité n'est requis sur l'étiquette. L'exposition des adultes et des enfants qui pourraient entrer en contact avec les arbres traités à l'insecticide systémique TreeAzin ne devrait pas poser un risque inacceptable lorsque l'insecticide systémique TreeAzin est utilisé conformément au mode d'emploi qui figure sur son étiquette.

[9] DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

7.2 Risques pour l'environnement

L'utilisation de l'azadirachtine en injection dans les arbres pose des risques minimes pour les lombrics, les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les plantes terrestres, les amphibiens, les invertébrés aquatiques, les algues et les plantes vasculaires aquatiques.

D'après la toxicité pour le couvain, les risques pour les pollinisateurs pouvant être exposés aux résidus dans le nectar et le pollen des arbres traités ne peuvent être négligés. Afin de réduire les risques pour les pollinisateurs, des mises en garde doivent figurer sur l'étiquette du produit, et les feuillus ne peuvent être traités qu'après la floraison.

7.3 Valeur

L'insecticide systémique TreeAzin a de la valeur pour la lutte contre l'agrile du frêne et plusieurs insectes nuisibles phyllophages lorsque le produit est injecté dans le tronc des arbres infestés par ces parasites.

8.0 Décision d'homologation proposée

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète du NeemAzal technique (NeemAzal Technical) et de l'insecticide systémique TreeAzin (TreeAzin Systemic Insecticide), contenant la matière active de qualité technique azadirachtine, pour leur vente et leur utilisation à des fins de lutte contre l'agrile du frêne et divers insectes nuisibles qui se nourrissent des feuilles des feuillus et des conifères.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

λ_{max}	longueur d'onde d'absorption maximale
µg	microgramme
♀	femelle
♂	mâle
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
atm	atmosphère
AZD	azadirachtine
CL	chromatographie liquide
CL_{50}	concentration létale pour 50 % de la population soumise à l'essai
CLHP-UV	chromatographie liquide à haute performance avec détection ultra-violet
cm	centimètre
CMM	cote moyenne maximale à 24, 48 et 72 h
CV	coefficient de variation
DHP	diamètre [du tronc de l'arbre] à hauteur de poitrine
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
g	gramme
h	heure
IEN	ionisation par électronébulisation
IMI	indice maximale d'irritation
j	jour
JAT	jour après le traitement
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol/eau
L	litre
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active
m^3	mètre cube
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mL	millilitre
mol	mole
ND	données non déterminées
ng	nanogramme
nm	nanomètre
p.c.	poids corporel
p.f.	poids frais
p.s.	poids sec
Pa	pascals
PEHD	polyéthylène haute densité
pg	picogramme
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database

POS	premier ordre simple
PSI	produit du système intégré
QR	quotient de risque
SM	spectrométrie de masse
TD_{50}	temps de dissipation à 50 % (dose requise pour observer un déclin de 50 % de la concentration)
TD_{90}	temps de dissipation à 90 % (dose requise pour observer un déclin de 90 % de la concentration)
TIA	taux d'ingestion alimentaire
UV	ultraviolet
VGM	volume globulaire moyen

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	Numéro de la méthode	Analyte	Type de méthode	LQ	Référence
Arbre	Sans objet	Azadirachtine A et B	CL-IEN-SM	0,02 mg/kg dans la plupart des matrices 0,05 mg/kg dans le feuillage d'érable de Norvège	2077664
Sol	Sans objet	Azadirachtine A	CLHP-UV	0,4 µg/g	1521447

Tableau 2 Profil de toxicité de l'insecticide systémique TreeAzin, contenant NeemAzal technique

Type d'étude/Animal/Numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Rats Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1773261	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Faiblement toxique
Toxicité aiguë par voie cutanée Lapins néo-zélandais blancs Numéro de l'ARLA 1773262	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Faiblement toxique
Toxicité aiguë par inhalation (exposition par le nez seulement) Rats Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1773263	CL_{50} > 2,07 mg/L. Faiblement toxique
Irritation oculaire Lapins néo-zélandais blancs Numéro de l'ARLA 1773264	CMM = 8, IMI = 14,7 à 24 h Légèrement irritant
Irritation cutanée Lapins néo-zélandais blancs Numéro de l'ARLA 1773635	CMM = 0, IMI = 0 Non irritant
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobayes Hartley Numéro de l'ARLA 1773266	Sensibilisant

Tableau 3 Profil de toxicité du NeemAzal technique

(Sauf indication contraire, les effets sont les mêmes pour les deux sexes; dans les cas où les résultats varient selon le sexe, ils sont séparés par un point-virgule. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes correspondent aux effets sur le poids absolu des organes et sur le poids relatif des organes par rapport au poids corporel).

Type d'étude/Animal /Numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Rats Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1521420	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Faiblement toxique
Toxicité aiguë par voie cutanée Rats Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1521421	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Faiblement toxique
Toxicité aiguë par inhalation Rats Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1521422	DL_{50} > 0,72 mg/L Légèrement toxique
Irritation oculaire Lapins néo-zélandais blancs Numéro de l'ARLA 1521424	CMM = 0, IMI = 0 Non irritant
Irritation cutanée Lapins néo-zélandais blancs Numéro de l'ARLA 1521423	CMM = 0. IMI = 0,5 à 1 h Non irritant
Sensibilisation cutanée (méthode de maximisation) Cobayes Dunkin/Hartley Numéro de l'ARLA 1521425	Sensibilisant
Par le régime alimentaire, 28 j (détermination des doses) Rats Sprague-Dawley Numéro de l'ARLA 1521428	Étude considérée comme complémentaire; pas de DSENO établie. Les effets notés à la dose minimale d'essai (322/301 mg/kg p.c./j) comprenaient les suivants : ↑ poids du foie, ↑ poids de la thyroïde, hépatocytes à cytoplasme éosinophile (♂/♀); ↓ prise de p.c. et consommation alimentaire, ↑ hypertrophie des cellules folliculaires (♀).
Toxicité par le régime alimentaire, 90 jours Rats Sprague-Dawley	DSENO = 7,7/9,4 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 31,6/35,7 mg/kg p.c./j (♂/♀)

Type d'étude/Animal /Numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Numéro de l'ARLA 1521427	D'après une ↑ du glucose (♂/♀); ↑ érythrocytes, ↓ VGM, ↑ temps de coagulation, ↑ poids absolu du cerveau, ↑ poids du foie, ↑ infiltration de basophiles dans les tubules rénaux (♂); ↑ dépôts de graisses dans le foie (♀).
Toxicité sur le plan du développement Rats VAF/Plus Numéro de l'ARLA 1521438	**Toxicité maternelle :** DSENO = 50 mg/kg p.c./j DMENO = 225 mg/kg p.c./j D'après la salivation après administration du produit, et la ↓ prise de p.c. les deux premiers jours du traitement. **Toxicité sur le plan du développement :** DSENO = 50 mg/kg p.c./j DMENO = 225 mg/kg p.c./j D'après une ↑ du nombre de fœtus chez lesquels l'ossification des corps vertébraux était irrégulière et chez lesquels le septum intraventriculaire était anormal.
Essai de mutation génique sur cellules bactériennes Souches de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1538, et TA1537; *Escherichia coli*; WP2uvrA Numéro de l'ARLA 1521440	Négatif
Essai de mutation génique sur cellules de mammifères (in vitro) Cellules ovariennes de hamster chinois (locus HGPRT) Numéro de l'ARLA 31521441	Négatif
Test des micronoyaux (in vivo) Souris ICR Numéro de l'ARLA 1521442	Négatif
Neurotoxicité après 21 jours (NeemAzal-F à 5 %) Poules Leghorn Numéro de l'ARLA 1521443	Étude considérée comme complémentaire; pas de DSENO établie. Parmi les effets observés figuraient des cas uniques de mortalité à faible dose (160 mg/kg p.c./j) et à forte dose (1 000 mg/kg p.c./j). Aucun signe de neurotoxicité.

Tableau 4 Critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour la santé liés au NeemAzal technique

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	ME cible[1]
Exposition cutanée de court à moyen terme[2]	Étude de la toxicité par le régime alimentaire après 90 jours chez le rat	DSENO = 7,7 mg/kg p.c./j D'après les changements des paramètres hématologiques et des paramètres de chimie clinique, les changements du poids des organes et les changements histopathologiques au niveau du foie et des reins.	1 000

[1] La ME désigne une marge d'exposition utilisée dans le cadre des évaluations des risques en milieux professionnel et résidentiel.

[2] Le choix d'une DSENO orale a imposé l'utilisation d'un facteur d'absorption par voie cutanée de 100 % pour l'extrapolation voie à voie.

Tableau 5 Sommaire des taux de dissipation de l'azadirachtine par hydrolyse

Composé	Température (°C)	pH	Demi-vie (jours)	Commentaire	Numéro de l'ARLA/ Référence
Études soumises					
Azadirachtine A (dans le produit NeemAzal)	30	4 7 8	10,7 4,8 1,0	Déterminée expérimentalement	1521450
	40	4 7 8	2,5 1,3 0,2	Déterminée expérimentalement Deux répétitions en moyenne	1521450
	20	4 7 8	49,9 19,5 4,4	Extrapolée	1521450
Publications					
Azadirachtine A	20	4 7 9	19,2 12,9 0,1 (2 h)	Solutions tamponnées	Sundaram *et al*. (1995)
	20	8,1 ± 0,5	6,9	Eau d'étang	Sundaram *et al*. (1995)
Azadirachtine (type non précisé)	35	5 7 8	11,5 2,4 0,5	Solutions tamponnées	Szeto et Wan (1996)
	25	7	11	Solutions tamponnées	Szeto et Wan (1996)
	35	6,2 7,3 8	21 2 0,5	Eaux naturelles	Szeto et Wan (1996)

Tableau 6 Concentrations d'azadirachtine dans les feuilles peu après l'injection dans le tronc

Dose d'application en mg d'AZD/cm (DHP)	Diamètre de l'arbre en cm (DHP)	JAT	Concentration d'AZD[1] (mg/kg p.s.)	Concentration d'AZD[1] (mg/kg p.f.)	Concentration d'AZD corrigée[2] (mg/kg p.s.)	Concentration d'AZD corrigée[2] (mg/kg p.f.)	Numéro de l'ARLA
54,5	2[3]	7	0,3	0,17	1,38	0,79	1773274
54,5	2[3]	7	10	5,76	45,87	26,43	1773274
54,5	2[3]	7	11	6,34	50,46	29,07	1773274
54,5	2[3]	7	21	12,10	96,33	55,50	1773274
200	20	2	2,00	1,15	2,50	1,44	1997345
200	20	2	2,17	1,25	2,71	1,56	1997345
200	20	2	2,26	1,3	2,82	1,63	1997345
200	20	2	4,60	2,65	5,75	3,31	1997345
200	20	2	5,47	3,15	6,83	3,94	1997345
200	20	2	0,87	0,5	1,08	0,63	1997345
200	20	2	1,04	0,6	1,30	0,75	1997345
200	20	2	1,91	1,1	2,39	1,38	1997345
200	20	2	2,95	1,7	3,69	2,13	1997345
200	20	2	4,34	2,5	5,42	3,13	1997345
200	20	2	5,03	2,9	6,29	3,63	1997345
200	20	2	7,64	4,4	9,55	5,50	1997345
200	5	ND[4]	10,03	5,78	12,54	7,23	2050350
200	5	ND[4]	2,05	1,18	2,56	1,48	2050350
200	5	ND[4]	1,58	0,91	1,97	1,14	2050350
250	22	11	2,5	1,44	2,50	1,44	1773274
250	22	11	9	5,18	9,00	5,18	1773274
250	22	11	15	8,64	15,00	8,64	1773274
250	22	11	18	10,37	18,00	10,37	1773274
250	22	11	20	11,52	20,00	11,52	1773274

[1] Les valeurs dans les cases ombragées ont été estimées sur la base du poids frais d'après un ratio poids frais:poids sec de 1,73, pour des feuilles de frêne, ratio calculé à partir des concentrations d'azadirachtine mesurées dans le document de l'ARLA 1997345.

[2] Concentration d'AZD corrigée pour une dose d'application maximale de 250 mg m.a./cm (DHP).

[3] Les valeurs obtenues pour les arbres dont le diamètre a été mesuré à l'aide d'un pied à coulisse ont été exclues, parce que les arbres très petits sont peu susceptibles d'être traités.

[4] ND : Valeurs non déterminées. Les arbres ont reçu les injections à l'automne, et les feuilles ont été prélevées peu après le traitement, à une semaine d'intervalle.

Tableau 7 Sommaire des concentrations d'azadirachtine dans les feuilles peu après l'injection dans le tronc

		Concentration d'AZD corrigée[1] (mg/kg p.s.)	Concentration d'AZD corrigée[1] (mg/kg p.f.)
Tous les arbres	95e centile	49,77	28,67
	Médiane	5,59	3,22
	Maximale	96,33	55,50
Sauf les arbres dont le diamètre a été mesuré à l'aide d'un pied à coulisse[2]	95e centile	18,10	10,43
	Médiane	4,56	2,63
	Maximale	20,00	11,52

[1] Concentration d'AZD corrigée pour une dose d'application maximale de 250 mg m.a./cm (DHP).

[2] Les valeurs obtenues pour les arbres dont le diamètre a été mesuré à l'aide d'un pied à coulisse ont été exclues, parce que les arbres très petits sont peu susceptibles d'être traités.

Tableau 8 Résidus foliaires moyens d'azadirachtine totaux (azadirachtine A + B) observés pour des frênes verts et des frênes blancs croissant dans différentes conditions en milieu urbain à divers moments après injection dans le tronc de TreeAzin en dose de 0,2 g m.a. cm^{-1} DHP (numéro de l'ARLA 1997345)

Espèce	Type	JAT	Nombre	Résidus foliaires moyens (mg/kg)		
				(p.f.)	(p.s.)	Coefficient de variation
Frêne vert	Boulevard	2	5	1,93	3,35	46
Frêne vert	Parc	2	4	0,98	1,70	58
Frêne blanc	Parc	2	4	3,08	5,35	30
Frêne vert	Boulevard	70	5	0,05	0,08	41
Frêne vert	Parc	70	4	0,09	0,15	56
Frêne blanc	Parc	70	4	≤ 0,01	≤ 0,02	22
Frêne vert	Boulevard	365	5	≤ 0,01	≤ 0,02	23
Frêne vert	Parc	365	4	0,02*	0,03	58
Frêne blanc	Parc	365	3	≤ 0,01	≤ 0,02	43

JAT = jours après le traitement; p.f. = poids frais; p.s. = poids sec

L'analyse de variance de Kurskal-Wallis par les rangs suivie de la méthode de Dunn pour comparaisons multiples effectuées sur les données initiales (2 JAT) ont révélé une différence significative ($P < 0,05$) des concentrations de résidus observées entre les frênes blancs et les frênes blancs croissant dans un parc, mais pas entre les frênes verts croissant dans un parc et les frênes verts croissant le long d'un boulevard.

Les valeurs indiquées à l'aide d'un symbole ≤ sont toutes égales ou inférieures à la limite de quantification analytique sur la base du poids frais.

* La plus forte concentration d'azadirachtine dans les feuilles, un an après le traitement, a été utilisée comme donnée de substitution pour représenter la concentration dans le pollen et le nectar suivant un scénario de traitement après la floraison. La valeur a été corrigée pour une dose d'application de 250 mg/cm de DHP (0,02 × 250/200 = 0,025).

Tableau 9 Sommaire de la biotransformation de l'azadirachtine A dans le sol en conditions aérobies

Sol	Température (°C)	TD_{50} (j)	TD_{90} (j)	Cinétique	Commentaire	Numéro de l'ARLA/ Référence
Études soumises						
Sable (sol normalisé 2.1)	20	2,9	9,8	Log-linéaire $y = -0,1024\times + 1,9952$ $r^2 = 0,999$	Non persistant.	1521452
Sable loameux (sol normalisé 2.2)	20	3,8	15,9	Log-linéaire $y = -0,058\times + 1,9222$ $r^2 = 0,962$	Non persistant.	1521452
Loam sableux (sol normalisé 2.3)	20	1,9	7,5	Log-linéaire $y = -0,1239\times + 1,9304$ $r^2 = 0,986$	Non persistant.	1521452
Sable (sol normalisé 2.1)[1]	20	9,9	32,9	POS $y = -0,65e^{-0,07\times}$	Non persistant.	1521451
Publications						
Pépinière forestière	22	26	–	Non précisé.	Étude menée dans des conditions de serre (16 h de lumière et 8 heures d'obscurité) Légèrement persistant	Sundaram (1996)

[1] Dégradation de plusieurs types d'azadirachtine (A, B, D et I). TD_{50} et TD_{90} calculés à l'aide du module R Excel pour le devenir (avril 2012).

Tableau 10 Effets sur les organismes non ciblés

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Commentaire/ Degré de toxicité[1]	Numéro de l'ARLA
Arthropodes terrestres					
Lombric	Étude de 35 jours en microcosme	Feuilles sénescentes d'arbres traités avec NeemAzal	Sans objet	Pas d'effet sur la survie, le taux de consommation	2050350

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Commentaire/ Degré de toxicité[1]	Numéro de l'ARLA
				de feuilles, le taux de croissance ou la production de cocons.	
Abeilles domestiques	48 h; voie orale	Azadirachtine technique; valeur toxicologique fondée sur l'azadirachtine A	DL_{50} > 8,1 µg d'azadirachtine A/abeille	Modérément toxique	Tiré du sommaire d'évaluation d'une étude exhaustive dans 1787073
	48 h; par contact	Azadirachtine technique; valeur toxicologique fondée sur l'azadirachtine A	DL_{50} > 11,8 µg d'azadirachtine A/abeille	Relativement non toxique	Tiré du sommaire d'évaluation d'une étude exhaustive dans 1787073
	Couvain/ruche	Azadirachtine technique; valeur toxicologique fondée sur l'azadirachtine A	1er stade larvaire : DL_{50} = 55 pg/alvéole larvaire, soit 37 µg m.a./g p.c. 4e stade larvaire : DL_{50} = 5,9 ng/alvéole larvaire, soit 61 µg m.a./g p.c.	Étude fiable d'un point de vue scientifique. Critère d'effet traduisant la plus grande sensibilité.	Naumann et Isman, 1996
	Couvain/ruche (conditions semi-naturelles, abris en tunnel)	NeemAzal T/S (1 % d'azadirachtine)		Diminution du butinage. Réduction du développement du couvain. Hausse du taux de mortalité du couvain.	(Shawki *et al.*, 2005)
	Étude en laboratoire du couvain/de la ruche	Huile de margousier (35 EC);		Retrait des œufs et des jeunes larves. Négligence à l'endroit des larves survivantes,	Abrol D.P., Kumar R. (2000), cité dans Shawki *et al.*, 2005

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Commentaire/ Degré de toxicité[1]	Numéro de l'ARLA
				qui sont ainsi mortes d'inanition.	
		Fractions de graines de margousier (*Azadirachta indica* A. Juss) partiellement purifiées, NN 18–701, NN 18–705, NN 18–79a et NN 18–79 b		Mortalité maximale immédiatement avant la nymphose. Perturbation de la croissance des insectes attribuée par les auteurs aux fractions NN 18–705 et NN 18–79a des graines de margousier, semblant indépendante de l'inhibition de l'alimentation.	(Sharma *et al*., 1980) Sommaire seulement.
Oiseaux					
Colin de Virginie	Toxicité aiguë	NeemAzal technique	DL_{50} > 4 000 mg du NeemAzal/kg p.c.; ou DL_{50} > 1 000 mg d'azadirachtine A/kg p.c.	Quasi non toxique	1787175
	5 j; régime alimentaire	NeemAzal technique	DL_{50} > 1 078 mg du NeemAzal/kg p.c.; ou DL_{50} > 270 mg d'azadirachtine A/kg p.c.	Quasi non toxique	1787176
	Reproduction	Azadirachtine technique	DSEO = 71,2 mg d'azadirachtine technique/kg p.c.; ou DSEO = 8,4 mg d'azadirachtine A/kg p.c.		Tiré du sommaire d'évaluation d'une étude exhaustive dans 1787073

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Commentaire/ Degré de toxicité[1]	Numéro de l'ARLA
Mammifères					
Rat	Toxicité aiguë	NeemAzal technique	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c.		1521420
	Toxicité sur le plan du développement	NeemAzal technique	DSENO = 18,3 mg m.a./kg p.c./j, d'après le nombre accru de fœtus ayant des corps vertébraux irréguliers ainsi que des malformations du septum intraventricu-laire à une dose de 225 mg m.a./kg p.c./j		1521438
Arthropodes aquatiques					
Larves de plécoptère et de tipule	Étude de 16 jours en microcosme	Feuilles sénescentes d'arbres traités avec NeemAzal	Sans objet	Pas d'effet sur le taux de survie ou de consommation de feuilles.	2050350

[1] Atkins *et al.* (1981) pour les abeilles et la United States Environmental protection Agency pour les autres, le cas échéant.

Tableau 11 Risques pour les abeilles domestiques

Caste d'abeille	Consommation quotidienne (sucre/pollen[1]/j/mg)	Exposition par le nectar[1] (µg m.a./j)	Exposition par le pollen (µg m.a./j)	Exposition par la nourriture (µg m.a./j)	DL_{50} (µg m.a./abeille)	QR
Application pendant ou avant la floraison sur des arbres produisant du nectar et du pollen; on suppose une concentration en sucre de 40 % dans le nectar, 10,4 mg m.a./kg de nectar, et 10,4 mg m.a./kg de pollen						
Larves d'ouvrières	11,9/1,1	0,30888	0,011232	0,320112	0,000055[2]	> 1 000
Larves de faux-bourdon	15,1/ND	0,3928	0	0,3928	0,000055[2]	> 1 000
Abeilles butineuses adultes	128,0/0,0	3,328	0	3,328	8,1[3]	0,4
Abeilles-nourrices	0,0/12,0	0	0,1248	0,1248	8,1[3]	< 0,1
Application pendant ou avant la floraison sur des arbres produisant du pollen consommé par les abeilles; on suppose une exposition par le pollen uniquement, à raison de 10,4 mg m.a./kg de pollen						
Larves d'ouvrières	11,9/1,1	0	0,011232	0,011232	0,000055[2]	204
Larves de faux-bourdon	15,1/0,0	0	0	0	0,000055[2]	< 0,1
Abeilles butineuses adultes	128,0/0,0	0	0	0	8,1[3]	< 0,1
Abeilles-nourrices	0,0/12,0	0	0,1248	0,1248	8,1[3]	< 0,1

Caste d'abeille	Consommation quotidienne (sucre/pollen[1]/j/mg)	Exposition par le nectar[1] (µg m.a./j)	Exposition par le pollen (µg m.a./j)	Exposition par la nourriture (µg m.a./j)	DL_{50} (µg m.a./abeille)	QR
Application après la floraison sur des arbres produisant du nectar et du pollen; on suppose une concentration en sucre de 40 % dans le nectar, 0,025 mg m.a./kg de nectar, et 0,025 mg m.a./kg de pollen						
Larves d'ouvrières	11,9/1,1	0,0007425	0,000027	0,0007695	0,000055[2]	14
Larves de faux-bourdon	15,1/0,0	0,000944231	0	0,000944231	0,000055[2]	17
Abeilles butineuses adultes	128,0/0,0	0,008	0	0,008	8,1[3]	< 0,1
Abeilles-nourrices	0,0/12,0	0	0,0003	0,0003	8,1[3]	< 0,1
Application après la floraison sur des arbres produisant du pollen consommé par les abeilles; on suppose une exposition par le pollen uniquement, à raison de 0,025 mg m.a./kg de pollen						
Larves d'ouvrières	11,9/1,1	0	0,000027	0,000027	0,000055[2]	0,5
Larves de faux-bourdon	15,1/0,0	0	0	0	0,000055[2]	< 0,1
Abeilles butineuses adultes	128,0/0,0	0	0	0	8,1[3]	< 0,1
Abeilles-nourrices	0,0/12,0	0	0,0003	0,0003	8,1[3]	< 0,1

[1] Tiré de Rortais *et al.* (2005); ND = pas de données déterminées.
[2] Exposition unique; survie évaluée après 6 jours.
[3] DL_{50} liée à une exposition par voie orale pendant 48 h.
Évaluation des risques fondée sur Rortais *et al.* (2005). Aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué pour modifier le critère d'effet servant à l'évaluation.

Tableau 12 Risques pour les oiseaux et les mammifères

Poids de l'organisme (g)	TIA (g p.s. d'aliments/j)	EJE (mg m.a./kg p.c./j)	Critère d'effet utilisé pour l'évaluation des risques	QR[1]
Oiseaux				
20	5,1	4,59	DSEO = 8,4 mg d'azadirachtine A/kg p.c.	0,54
100	19,9	3,582	DSEO = 8,4 mg d'azadirachtine A/kg p.c.	0,43
1 000	58,1	1,046	DSEO = 8,4 mg d'azadirachtine A/kg p.c.	0,12
Mammifères				
15	2,2	0,0679	DSEO = 18,3 mg m.a./kg p.c./j	0,14
35	4,5	0,0595	DSEO = 18,3 mg m.a./kg p.c./j	0,13
1 000	68,7	0,0318	DSEO = 18,3 mg m.a./kg p.c./j	0,07

[1]Comme les critères d'effet traduisant la plus grande sensibilité étaient des DSEO, aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué pour modifier le critère d'effet utilisé pour l'évaluation.

Tableau 13 Autres matières actives homologuées au Canada pour lutter contre les organismes nuisibles indiqués sur l'étiquette de l'insecticide systémique TreeAzin

Organismes nuisibles	Matières actives de ces autres produits
Agrile du frêne	Organophosphate : acéphate; néonicotinoïde : imidaclopride
Spongieuse	Carbamate : carbaryl; organophosphates : acéphate, phosmet, trichlorfon; pyréthroïdes : perméthrine, pyréthrines; spinosyne : spinosad; *Bacillus thuringiensis* : *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki*; benzoylurée : diflubenzuron; virus de la polyédrose nucléaire : LydiNPV
Livrées	Carbamate : carbaryl; organophosphates : acéphate, malathion, phosmet, trichlorfon; pyréthroïdes : d-trans-alléthrine, lambda-cyhalothrine, deltaméthrine, perméthrine, d-phénothrine, tétraméthrine; spinosyne : spinosad; *Bacillus thuringiensis* : *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki*
Tordeuse des bourgeons de l'épinette	Carbamates : carbaryl, méthomyl; organophosphates : acéphate, diméthoate, malathion, trichlorfon; pyréthroïdes : deltaméthrine, perméthrine; *Bacillus thuringiensis* : *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki*; diacylhydrazine : tébufénozide
Tordeuse du pin gris	*Bacillus thuringiensis* : *Bacillus thuringiensus* var. *kurstaki*; diacylhydrazine : tébufénozide
Mineuses du thuya	Organophosphate : diazinon
Mouches à scie (l'étiquette mentionne une espèce ou plus, sauf l'espèce ci-dessous)	Carbamate : carbaryl; organophosphates : acéphate, chlorpyrifos, diméthoate, malathion, trichlorfon; pyréthroïdes: deltaméthrine, perméthrine, pyréthrines; néonicotinoïde : acétamipride; spinosyne : spinosad; roténone; virus de la polyédrose nucléaire : NeabNPV, NeleNPV; savons (sels potassiques d'acides gras)
Petite mineuse du bouleau	Carbamate : carbaryl; organophosphates : acéphate, diazinon, diméthoate, phosmet
Pamphile introduit du pin	Aucun

Tableau 14 Allégations du mode d'emploi proposées par le titulaire et commentaires à savoir si elles sont acceptables ou non

Allégation proposée		**Allégation relative à l'utilisation appuyée par l'ARLA**	
Organisme nuisible	**Dose**	**Organisme nuisible**	**Dose**
Agrile du frêne	2 mL par cm de DHP comme traitement prophylactique et 5 mL par cm de DHP pour les arbres infestés ou les arbres > 30 cm de DHP	Acceptée telle quelle.	
Spongieuse Livrées Mineuses Tordeuse des bourgeons de l'épinette Tordeuse du pin gris Mouches à scie	2 à 5 mL par cm de DHP	Spongieuse Livrées Mineuses Tordeuse des bourgeons de l'épinette Tordeuse du pin gris Mineuses du thuya	3 mL par cm de DHP
		Mouches à scie, dont la petite mineuse du bouleau et le pamphile introduit du pin	1 mL par cm de DHP

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1135067	2005, Chemistry Requirements, DACO: 2.1,2.2,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 CBI
1135068	Manufacturing Summary for NeemAzal Technical, DACO: 2.11.1 CBI
1135069	Description of Starting Materials for NeemAzal Technical, DACO: 2.11.2 CBI
1135070	Starting Material Specifications and Material Safety Data Sheets for NeemAzal Technical, DACO: 2.11.2 CBI
1135071	Detailed Production Process Description, DACO: 2.11.3 CBI
1135072	Establishing Certified Limits, DACO: 2.12.1 CBI
1135073	1997, Preliminary Analysis of Five Batches of NeemAzal Technical, DACO: 2.12.1,2.13.3 CBI
1135074	Specifications, DACO: 2.12.2 CBI
1135075	Enforcement Analytical Method for the Determination of Azadirachtin in NeemAzal Technical, DACO: 2.13.1,2.13.2 CBI
1135076	Other Impurities Associated with the Active Ingredient, DACO: 2.13.4 CBI
1135077	2005, Assessment of [CBI REMOVED] in NeemAzal Technical and its Formulations, DACO: 2.13.4 CBI
1135078	2003, Ten Batch Analysis of NeemAzal Technical for [CBI REMOVED], DACO: 2.13.4 CBI
1135079	2005, Chemical and Physical Properties, DACO: 2.14 CBI
1135080	1996, Partition Coefficients of Various Constituents of NeemAzal in n-Octanol/Water, DACO: 2.14.11 CBI
1135081	Octanol-Water Partition Coefficient of Azadirachtin A and B, DACO: 2.14.11 CBI
1135082	Real time Storage Stability of NeemAzal Technical, DACO: 2.14.14 CBI
1135083	1995, Report Melting Point, DACO: 2.14.4 CBI
1135084	1995, Determination of the Poured Weight and the Tapped Volume of NeemAzal, DACO: 2.14.6 CBI
1135085	1995, Water Solubility of NeemAzal, DACO: 2.14.7 CBI
1135086	1990, Solubility of Azadirachtin A and B in Water, DACO: 2.14.7 CBI

1135087 1995, Solubility in Organic solvents, DACO: 2.14.8 CBI

1135088 Estimation of Vapor Pressure Azadirachtin A and B, DACO: 2.14.9 CBI

1138798 2005, Summary of Physicochemical Properties, DACO: 2.14,8.2.1 CBI

1521399 2007, Chemistry Requirements, DACO: 2.1

1521400 2007, Manufacturing Summary for NeemAzal Technical, DACO: 2.11.1 CBI

1521401 2007, Description of Starting Materials, DACO: 2.11.2 CBI

1521402 2007, Starting Material Specifications and Material Safety Data Sheets: [CBI REMOVED], DACO: 2.11.2 CBI

1521403 2007, Detailed Production Process Description, DACO: 2.11.3 CBI

1521404 2007, Establishing Certified Limits, DACO: 2.12.1 CBI

1521406 2007, Methodology/Validation, DACO: 2.13.1,2.13.2 CBI

1521407 1997, Preliminary Analysis of Five Batches of NeemAzal Technical, DACO: 2.13.3 CBI

1521408 2007, Impurities of Toxicological Concern, DACO: 2.13.4 CBI

1521409 2007, Assessment of [CBI REMOVED] in NeemAzal Technical and its Formulations, DACO: 2.13.4 CBI

1521410 2003, Study Report, DACO: 2.13.4 CBI

1521411 2007, Chemical and Physical Properties, DACO: 2.14.1,2.14.10,2.14.11,2.14.12,2.14.13,2.14.14,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.5,2.14.6, 2.14.7,2.14.8,2.14.9,2.15,2.16 CBI

1521412 1995, Melting Point -EC DIRECTION 92/69/EEC,A.1, NeemAzal, DACO: 2.14.4 CBI

1521413 1995, Determination of the Poured Weight and the Tapped Volume of NeemAzal, DACO: 2.14.6 CBI

1521414 2007, Solubility of Azadirachtin A and Azadirachtin B in Water - Handbook of Chemical Property Estimation Methods, DACO: 2.14.7 CBI

1521415 2007, Vapour Pressure - Azadirachtin A and Azadirachtin B, DACO: 2.14.9 CBI

1521416 2007, Octanol-Water Partition Coefficient of Azadirachtin A, DACO: 2.14.11 CBI

1521417 1996, Partition Coefficient of Various Constituents of NeemAzal in N-Octanol/Water, DACO: 2.14.11 CBI

1521418 2002, Real Time Storage Stability of NeemAzal Technical, DACO: 2.14.14 CBI

1521447 2007, Analytical Methodology, High Performance Liquid Chromatographic Determination of Azadirachtin in Conifer and Deciduous Foliage, Forest Soils, Leaf Litter and Stream Water., DACO: 8.2.2.1

1521448 1999, Analytical Methodology - Soil, DACO: 8.2.2.1

1773250 2008, DACO 3 - Chemistry Requirements, DACO: 3.1.1,3.1.2,3.1.3,3.1.4 CBI

1773253 2008, TreeAzin Systemic Insecticide Biochemical Pesticides Product Chemistry Data. Analysis and Certified Limits, DACO: 3.3.1,3.4.1 CBI

1773255 2007, Certificate of Analysis. Environmental Chemistry and Ecotoxicology Laboratory Canadian Forest Service, Great Lakes Forestry Centre, DACO: 3.4.1 CBI

1773256 2004, Final Report BioForest TreeAzin Development, DACO: 3.5.10 CBI

1773257 2009, DACO 3.5.15 Dielectric Breakdown Voltage Waiver, DACO: 3.5.15 CBI

1773258 2008, TreeAzin 4 Characterization by OPPTS Methods, DACO: 3.5.1,3.5.11,3.5.12,3.5.13,3.5.14,3.5.2,3.5.3,3.5.6,3.5.7,3.5.8,3.5.9 CBI

1773259 2008, DACO 3.5.4, 3.5.5, DACO: 3.5.4,3.5.5 CBI

1864767 2010, Storage Stability Data Response to PMRA e-mail dated January 28, 2010 from [PRIVACY REMOVED], DACO: 3.5.10 CBI

1864768 2010, MSDS, DACO: 3.5.10 CBI

1864769 2008, Storage Stability and Corrosion Characteristics Protocol, DACO: 3.5.10 CBI

1864770 2008, Protocol Cover Form, DACO: 3.5.10 CBI

1864772 2010, E-mail on Storage Stability at [PRIVACY REMOVED], DACO: 3.5.10 CBI

1864773 2010, E-mail on Storage Stability, DACO: 3.5.10 CBI

1864774 2004, Certificate Of Recognition, DACO: 3.4.1 CBI

1864775 2010, Enforcement Analytical Method Response to PMRA e-mail dated January 28, 2010 from [PRIVACY REMOVED], DACO: 3.4.1 CBI

1947318 2010, Storage Stability and Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.10,3.5.14 CBI

1997334 2010, TreeAzin Systemic Insecticide: Response to PMRA Deficiencies, DACO: 3.5.10,5.14,5.2,5.3,5.4,5.5,5.6,5.7,5.9,8.6

1997347 2010, Storage Stability and Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.10,3.5.14 CBI

2077664 2011, Analytical Study of Azadirachtin and 3-Tigloylazadirachtol Residues in Foliage and Phloem of Hardwood Tree Species by Liquid Chromatography–Electrospray Mass Spectrometry, DACO: 11.1,5.6,5.7,5.9,8.2.2.4

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1521419	2007, Summary - Toxicology Profile, DACO: 4.1

1521420 1997, NeemAzal Technical - Acute Oral Toxicity To The Rat, DACO: 4.2.1

1521421 1997, NeemAzal Technical - Acute Dermal Toxicity To The Rat, DACO: 4.2.2

1521422 1997, NeemAzal Technical - Acute Inhalation Toxicity To The Rat, DACO: 4.2.3

1521423 1996, NeemAzal Technical - Eye Irritation To The Rabbit, DACO: 4.2.4

1521424 1995, NeemAzal Technical - Skin Sensitization To The Rabbit, DACO: 4.2.5

1521425 1997, NeemAzal Technical - Skin Sensitization In The Guinea Pig, DACO: 4.2.6

1521427 1997, NeemAzal Technical - Toxicity Study In Rats By Dietary Administration For 13 Weeks, DACO: 4.3.1

1521428 1997, NeemAzal Technical - Toxicity Study In Rats By Dietary Administration For 4 Weeks, DACO: 4.3.3

1521430 1996, NeemAzal-F: Carcinogenicity Study Of NeemAzal-F5% In Mice, DACO: 4.4.1

1521434 1996, Reproduction Toxicity Study (Segment Iv) Of NeemAzal-F 5% In Charles Foster Rat, DACO: 4.5.1

1521435 1996, Reproduction Toxicity Study (Segment 1) Of NeemAzal-F 5% On Charles Foster Rats, DACO: 4.5.1

1521436 1995, Reproduction Toxicity Study (Segment Iii) Of NeemAzal-F 5% On Charles Foster Rats, DACO: 4.5.1

1521437 1995, Teratogenicity Study (Segment Ii) Of NeemAzal-F 5% In Pregnant Female Rat, DACO: 4.5.2

1521438 1997, NeemAzal Technical - A Study Of Developmental Toxicity In Rats (Gavage Administration) Amended Report, DACO: 4.5.2

1521439 1998, Supplement To: NeemAzal Technical: A Study Of Developmental Toxicity In Rats (Gavage Administration) Amended Report, DACO: 4.5.2

1521440 1997, NeemAzal Technical - Bacterial Mutation Assay, DACO: 4.5.4

1521441 1997, NeemAzal Technical: Mammalian Cell Mutation Assay, DACO: 4.5.5

1521442 1997, NeemAzal Technical: Mouse Micronucleus Test, DACO: 4.5.7

1521443 1995, Neurotoxicity Study Of NeemAzal-F 5% To Hen, DACO: 4.5.10

1521489 1998, Supplement To NeemAzal Toxicity Data Submission: Revision To Composition Of Test Material And To Reported Dose Levels, DACO: 4.3.8

1648154 2000, Evaluation Of NeemAzal Technical To General Reproductive Process And Fertility In Wistar Rats - Segment 1, DACO: 4.5.2

1648155 1998, Effect Of NeemAzal Technical On Reproductive Processes: Segment II - Teratological Study In Wistar Rats, DACO: 4.5.2

1648165 2000, Evaluation Of Toxicity Of NeemAzal Technical To Reproductive Processes - Segment III On Sucklings And Lactating Dams, DACO: 4.5.1

1648166 2000, Evaluation Of Toxicity Of NeemAzal Technical To Reproductive Process In Wistar Rates - Segment IV - Toxicity To Two Generation Reproductive Process, DACO: 4.5.1

1648173 2000, Long Term Carcinogenicity Study Of NeemAzal Tech In Wistar Rats, DACO: 4.4.2

1648189 Correspondence Between Therapeutic Goods Administration And E.I.D. Parry, DACO: 4.8

1648190 Amendments To Reproduction Studies, DACO: 4.5.2

1648192 Amendments To Oncogenicity Studies, DACO: 4.4.2

1648199 1993, Acute Oral Toxicity Of NeemAzal Technical In Rat, DACO: 4.2.1

1703450 Addendum To Report 4826 - Evaluation Of Toxicity Of NeemAzal Technical To Reproductive Process In Wistar Rats - Segment IV - Toxicity To Two Generation Reproductive Process., DACO: 4.5.1

1703460 Addendum To Report 4823 - Evaluation Of Toxicity Of NeemAzal Technical To General Reproductive Process And Fertility In Wistar Rats - Segment I., DACO: 4.5.2

1780124 2004, Azadirachtin (NeemAzal Technical) - Summary Of The Toxicological Studies, DACO: 4.1

1780128 2001, Azadirachtin (NeemAzal Technical) - Summary Of The Assessment Of The Toxicological Studies, DACO: 4.1

1773260 2009, TreeAzin Systemic Insecticide, DACO: 4.1

1773261 2008, Acute Oral Toxicity Study Of TreeAzin 4 In Rats, DACO: 4.6.1

1773262 2008, Acute Dermal Toxicity Study Of TreeAzin 4 In Rabbits, DACO: 4.6.2

1773263 2008, Acute Nose-Only Inhalation Toxicity Study Of TreeAzin 4 In Rats (Limit Test), DACO: 4.6.3

1773264 2008, Acute Eye Irritation Study Of TreeAzin 4 In Rabbits, DACO: 4.6.4

1773265 2008, Acute Dermal Irritation Study Of TreeAzin 4 In Rabbits, DACO: 4.6.5

1773266 2008, Skin Sensitization Study Of TreeAzin 4 In Guinea Pigs Using the Modified Buehler Method, DACO: 4.6.6

1780128 2001, Azadirachtin (NeemAzal Technical) - Summary Of The Assessment Of The Toxicological Studies, DACO: 4.1

1773227 2009 Letter of Confirmation of Data Support and Source of Supply in Support of TreeAzin Systemic Tree Injection Formulation, DACO 0.8.8, 8.2.1

1773269 2009, Operating Instructions for Tree Injections Using the Ecoject System and TreeAzin Systemic Insecticide, DACO 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9

1773270 2009, DACO 5.8

1997334 2010, TreeAzin Systemic Insecticide: Response to PMRA Deficiencies, DACO 3.5.10, 5.14, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.9, 8.6

1997348 2010, Risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance Azadirachtin, Foreign Review, Dec 2009

2095187 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: Required Exposure Data, DACO 5.3, 5.4, 5.5

2095193 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2010 Oakville Emerald Ash Borer Treatment Program Data Sheets, DACO: 10.2.3.2(C),5.3,5.4,5.5,5.6(B),5.7,5.8

2095196 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2010 Oakville Emerald Ash Borer Treatment Program Data Sheets, DACO: 10.2.3.2(C),5.3,5.4,5.5,5.6(B),5.7,5.8

2095198 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2010 Oakville Emerald Ash Borer Treatment Program Data Sheets, DACO: 10.2.3.2(C),5.3,5.4,5.5,5.6(B),5.7,5.8

2095200 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2010 Oakville Emerald Ash Borer Treatment Program Data Sheets, DACO: 10.2.3.2(C),5.3,5.4,5.5,5.6(B),5.7,5.8

2095201 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2010 Oakville Emerald Ash Borer Treatment Program Data Sheets, DACO: 10.2.3.2(C),5.3,5.4,5.5,5.6(B),5.7,5.8

2095202 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2010 Oakville Emerald Ash Borer Treatment Program Data Sheets, DACO: 10.2.3.2(C),5.3,5.4,5.5,5.6(B),5.7,5.8

2095203 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2010 Oakville Emerald Ash Borer Treatment Program Data Sheets, DACO: 10.2.3.2(C),5.3,5.4,5.5,5.6(B),5.7,5.8

2095204 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2007 London Trial Data, DACO 5.2, 5.3, 5.4, 5.5

2095205 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2007 London Trial Data, DACO 5.2, 5.3, 5.4, 5.5

2095207 2011, TreeAzin Systemic Insecticide: 2007 London Trial Data, DACO 5.2, 5.3, 5.4, 5.5

3.0 Environnement

1521420 1997, NeemAzal Technical - Acute Oral Toxicity to the Rat, DACO: 4.2.1

1521438 1997, NeemAzal Technical - A Study of Developmental Toxicity in Rats (Gavage Administration) Amended Report, DACO: 4.5.2

1521450 1996, Hydrolytic Stability of NeemAzal, DACO: 8.2.3.2

1787073 Germany, 2007, Azadirachtin - Report and Proposed Decision DAR (RMS - Germany), DACO: 12.7

1787175 1996, NeemAzal Technical: Acute Oral Toxicity (LD50) To Bobwhite Quail, DACO: 9.6.2.1

1787176 1996, NeemAzal Technical: Dietary Toxicity (LC50) To the Bobwhite Quail, DACO: 9.6.2.4

1773274 Undated, Azadirachtin: An Effective Systemic Insecticide for Control of the Emerald Ash Borer, *Agrilus planipennis*, DACO: 10.6,8.6

1997345 2010, Foliar residue dynamics of azadirachtins following direct stem injection into white and green ash trees for control of Emerald Ash Borer, DACO: 3.5.10,5.14,5.2,5.3,5.4,5.5,5.6,5.7,5.9,8.6

2050350 David Kreutzweiser et al., 2011, Environmental safety to decomposer invertebrates of azadirachtin (neem) as a systemic insecticide in trees to control emerald ash borer. Ecotoxicology and Environmental Safety 74:6, 1734-1741, DACO: 8.6

4.0 Valeur

1773231 2009, TreeAzin: PMRA DACO Part 10, DACO: 10.2.1,10.2.2,10.5.1,10.5.2, 10.5.3, 10.5.4

1773233 Undated, Effectiveness of azadirachtin as a systemic insecticide for the management of emerald ash borer (*Agrilus planipennis*), DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773234 2005, Efficacy report for the control of gypsy moth (*Lymantria dispar*) on red oak (*Quercus rubra*) using the neem-based bioinsecticide, TreeAzin, in Port Severn, Ontario, 2003, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773235 2005, Efficacy report for the control of gypsy moth (*Lymantria dispar*) on northern pin oak (*Quercus ellipsoidalis* E.J.Hill) and bur oak (*Quercus marcrocarpa* Michx.) using the neem based bio-insecticide, TreeAzin, in Oconto County, Wisconsin, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773237 2005, Efficacy report for the control of jack pine budworm (*Choristoneura pinus pinus* Freeman) on jack pine (*Pinus banksiana*) using the neem based bio-insecticide, TreeAzin, in Bemidji Minnesota, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773238 2005, Efficacy report for the control of spruce budworm (*Choristoneura fumiferana* Clemens) on white spruce (*Picea glauca*) using the neem-based bioinsecticide, TreeAzin, in Bastedo Township, Ontario, 2003, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773239 2005, Efficacy report for the control of spruce budworm (*Choristoneura fumiferana* Clemens) on white spruce (*Picea glauca*) using the neem-based bioinsecticide, TreeAzin, near Prince Albert National Park, Saskatchewan, 2003, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773241 Undated, Control of birch leafminers on white birch with injections of TreeAzin, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773243 Undated, Control of cedar leaf miners on eastern white cedar with injections of TreeAzin, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773245 Undated, Comparison of different dates of application with TreeAzin as a systemic insecticide for control of emerald ash borer larvae, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773246 Undated, Control of the forest tent caterpillar with stem injections of azadirachtin in trembling aspen in Saskatchewan 2003, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773247 Undated, Control of the eastern spruce budworm with stem injections of azadirachtin in white spruce in Saskatchewan 2004, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773248 Undated, Control of the eastern spruce budworm with stem injections of azadirachtin in white spruce, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773249 Undated, Control of pine false webworm with stem injections of very low dosages of azadirachtin in red pine plantations, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1773274 Undated, Azadirachtin: An effective systemic insecticide for control of the emerald ash borer, *Agrilus planipennis*, DACO: 10.2.3.3,10.3.2

1870611 2010, Response to PMRA request February 23, 2010, DACO: 10.2.3.3(C)

B. Renseignements supplémentaires examinés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

2095192 Sundaram, K. 1996, Root uptake, translocation, accumulation and dissipation of the botanical insecticide, azadirachtin, in young spruce trees, Journal of Environmental Science and Health, B31: 1289-1306. DACO 5.9

1997345 Grimalt, S., D. Thompson, D. Chartrand, J. McFarlane, B. Helson, B. Lyons, J. Meating and T. Scarr. 2011, Foliar residue dynamics of azadirachtins following direct stem injection into white and green ash trees for control of Emerald Ash Borer, Pest Management Science, 67: 1277-1284. DACO 5.9

2180928 McKenzie, N., B. Helson, D. Thompson, G. Otis, J. McFarlane, T. Buscarini and J. Meating. 2010. Azadirachtin: An Effective Systemic Insecticide for Control of *Agrilus planipennis* (Coleoptera: Buprestidae), Journal of Economic Entomology, 103: 708-717. DACO 5.9

U.S. EPA. 2001. Recommended Revisions to the Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessments. HED Policy Number 12. February 22, 2001.

U.S. EPA. 1997a. Draft Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessments. Contract No. 68-W6-0030. Work Assignment No 3385.102. The Residential Exposure Assessment Work Group. EPA: Washington, DC. December 18.

U.S. EPA 2009. Azadirachtin Final Work Plan Registration Review – Case 6021. Biopesticides and Pollution Prevention Division. March 2009. Online (http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0632-0002), Accessed April 16, 2012

2.0 Environnement

Naumann, Ken and Isman Murray B., 1996. Toxicity of a Neem (Azadirachta indica A. Juss) Insecticide to Larval Honey Bees. American Bee Journal 136(7), 518-520.

Abrol D.P., Kumar R. 2000. Impact of pesticides on the brood rearing activity and foragers of honeybee, Apis mellifera L. visiting Brassica campestris L var. Toria. Indian Bee Journal, 62: 19–27. Cited in Shawki et al. (2005).

Rortais, Agnès; Arnold, Gérard; Halmj Marie-Pierre; Touffet-Briens, Frédérique; 2005. Modes of honeybees exposure to systemic insecticides : estimated amounts of contaminated pollen and nectar consuemed by different categories of bees. Apidologie 36: 71-83.

G. K. Sharma, CH Czoppelt, H. Rembold. 1980. Further Evidence of insect growth disruption by neem seed fractions. Journal of Applied Entomology, 90(1-5), pp. 439-444. ABSTRACT ONLY.

Shawki, M. A-A; Táborský, V; Kamler, F., Kazda, J. (2005). Effect of two NeemAzal formulations on honeybees under semi-field conditions. Plant Protect. Sci., 41: 63–72.

Sundaram, K.M.S. 1996. Azadirachtin biopesticide: A review of studies conducted on its analytical chemistry, environmental behaviour and biological effects. J. Environ. Sci. Health B31(4): 913-948.

Sundaram, K.M.S, J. Curry and M. Landmark. 1995. Sorptive behaviour of the neem-based biopesticide, azadirachtin, in sandy loam forest soil. J. Environ. Sci. Health B30(6): 827-839.

Szeto, S.Y. and W.T. Wan. 1996. Hydrolysis of azadirachtin in buffered and natural waters. J. Agric. Food Chem. 44(4): 1160-1163.

3.0 Valeur

2189292 Whalon ME, Mota-Sanchez D, Hollingworth RM, Duynslager L. 2004-2012. Arthropod Pesticide Resistance Database. Michigan State Univeristy. http://www.pesticideresistance.org (accessed 10 May 2012), DACO: 10.5.3